

Réunion de consensus

25 novembre 2004

Rapport du jury
Texte complet (version longue)

L'usage adéquat des anti- inflammatoires non stéroïdiens

Promoteur

M. R. DEMOTTE, ministre des Affaires sociales et de la Santé publique

et

le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

Président : M. VERMEYLEN

Vice-président : G. VERPOOTEN

Secrétaire : H. BEYERS

Membres : P. BAEYENS, M. BAUVAL, A. BOURDA, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, Ch. de GALOCSY, J. DE HOON, A. DUFOUR, Ph. EHLINGER, B. GEORGES, J. GERARD, H. HAERENS, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, J.-M. MELIS, H. PROESMANS, G. PUTZEYS, J.-Y. REGINSTER, G. SCHRAEPEN, W. SCHROOYEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, R. VANSTECHELMAN, J. VOISEY, I. WIDERA.

Comité d'organisation

Président : G. VERPOOTEN

Secrétaire : H. BEYERS (INAMI- RIZIV)

Experts : G. HANS, I. RAVELINGIEN et R. WESTHOVENS

Membres : P. CHEVALIER, Ch. de GALOCSY, B. DE SCHUITENEER, I. JANSSENS, E. MONTESI, H. PROESMANS, F. RAEMAN, J.-Y. REGINSTER, F. SUMKAY, O. VAN DE VLOED, M. VAN DRIEL et J. VOISEY

INAMI : M. DE FALLEUR, A. DE SWAEF, A. MENSAERT

Groupe bibliographique

Projekt Farmaka - Gent

Centre Universitaire de Médecine Générale – Université Catholique de Louvain - Bruxelles

Préparation pratique

H. BEYERS et D. VAN DEN BERGH, Unité de gestion des prestations pharmaceutiques, Service des soins de santé, INAMI

Éditeur responsable : J. DE COCK, INAMI, av. de Tervueren, 211 - 1150 Bruxelles

Réunion de consensus

25 NOVEMBRE 2004

L'usage adéquat des anti-inflammatoires non stéroïdiens

Rapport du jury Texte complet (version longue)

**Institut national d'assurance maladie-invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments**

La recherche systématique des données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par Projekt Farmaka – Gent et le Centre Universitaire de Médecine Générale – Université Catholique de Louvain – Bruxelles), les textes des experts et d'éventuels exemplaires supplémentaires du rapport du jury peuvent être demandés auprès de Herman Beyers, INAMI, av. de Tervueren, 211 à 1150 Bruxelles (fax 02/739 77 11, e-mail herman.beyers@riziv.fgov.be). Le rapport du jury peut également être consulté sur le site Web de l'INAMI (www.inami.fgov.be: "Médicaments et autres ..." – "Réunions de consensus" :

<http://www.riziv.fgov.be/drug/fr/pharmanet/consensus/index.htm>).

Composition du jury

Représentants des médecins

Inge Decock (médecin généraliste)
Francis Heller (spécialiste)
Greet Lambert (spécialiste)
Elide Montesi (médecin généraliste) Vice-Présidente
Frank Raeman (spécialiste) Président
Anne Vanwelde (médecin généraliste)

Représentants des organismes assureurs

Kristel De Gauquier
Luc Hutsebaut

Représentants des pharmaciens

Paul Bruyneel
Chantal Leirs

Représentant des paramédicaux

Yves Dedecker
Greet Esselens

Représentant du public

Lies De Caluwé

Secrétariat des réunions du jury

Johan De Haes
André De Swaef

Introduction

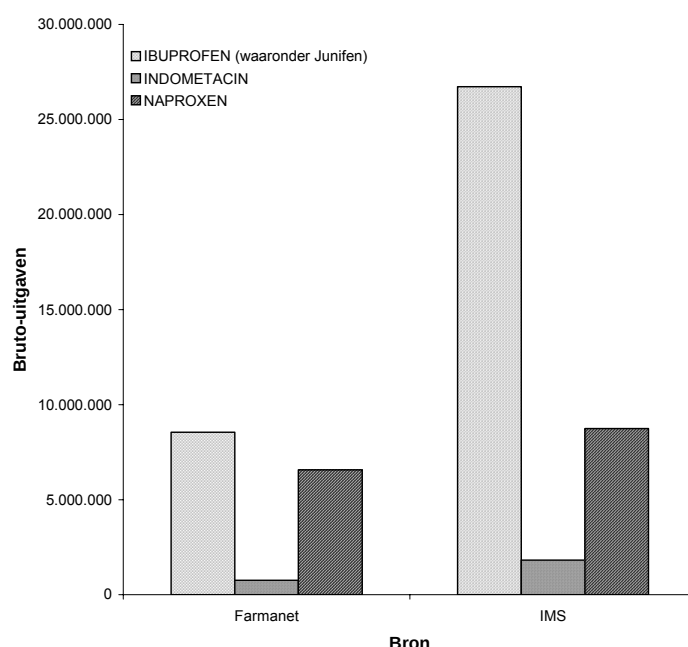
Le jeudi 25 novembre l'INAMI a organisé une conférence de consensus sur l'usage adéquat des AINS.

La décision d'organiser cette conférence a été prise *in tempore non suspecto* ... mais l'actualité pharmaceutique (retrait mondial du rofécoxib (Vioxx®)) justifie pleinement ce choix et renforce l'importance des conclusions du jury.

Les AINS sont prescrits dans un grand nombre d'indications.

Leur utilisation concerne non seulement les affections rhumatismales et traumatiques mais aussi le traitement de la douleur aiguë ou chronique, la douleur péri-opératoire, les affections gynécologiques, la stomatologie, voire l'ORL.

Par ailleurs, l'utilisation des AINS dépasse largement le cadre de la prescription médicale puisque bon nombre d'AINS classiques sont des médicaments « de comptoir », en vente libre, et donc échappent au contrôle de la profession.



Graphique 1 : Comparaison du chiffre d'affaires brut trouvé dans les données de Pharmanet et les données de l'IMS (DE SWAEF 2004).

Or, les effets secondaires des AINS sont bien connus de la profession médicale, de même que le risque d'interactions médicamenteuses en particulier avec les traitements antihypertenseurs et les anticoagulants.

Quand on sait que l'utilisation de ces AINS concerne principalement la tranche d'âge supérieure de la population, donc des patients le plus souvent déjà traités pour des problèmes cardiovasculaires et souvent polymédiqués, on comprend que leur utilisation pose un réel problème en termes de santé publique.

L'apparition sur le marché d'une nouvelle classe d'AINS, les inhibiteurs de la COX-2, molécules dont l'action est plus sélective, a provoqué un engouement de la part tant des médecins que des patients. Ces molécules semblaient offrir toutes les promesses d'une prescription plus sûre des AINS pour nos patients.

Le retrait mondial de Vioxx en 2004 semble avoir donné raison aux esprits critiques qui, sans attendre cette décision, appelaient déjà à la prudence face à ces nouvelles molécules.

Les questions auxquelles a tenté de répondre le jury de cette conférence peuvent se résumer aux points suivants.

Comment prescrire au mieux les AINS en général pour traiter nos patients douloureux en tenant compte des effets secondaires et des interactions ?

Les inhibiteurs de la COX-2 apportent-ils vraiment un plus par rapport aux AINS classiques ?

Les critères de remboursement, le problème de la vente *OTC* des AINS ont également été analysés par le jury.

Pour émettre ses conclusions, le jury a tenu compte des rapports d'experts résumant les connaissances actuelles sur la question ainsi que des données de recherche (portant principalement sur les inhibiteurs de la COX-2) fournies par le groupe bibliographie.

1. Méthodologie de la réunion de consensus

La méthodologie utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé¹).

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. Cet organisme décide du choix du sujet et définit les objectifs à atteindre.
2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité mentionné sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographie, du groupe d'experts et du jury.
3. Le **groupe bibliographie** a établi un aperçu de la littérature sur base de publications ayant prouvé leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de preuve, selon les principes de l'*EBM*.
4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 25 novembre 2004. Un texte de synthèse de celui-ci a été mis à disposition.
5. Le **jury** a participé à la conférence et s'est ensuite concerté pour rédiger les conclusions figurant dans le présent rapport. Ces discussions se sont déroulées dans un esprit très constructif et ont débouché sur une position commune formulée dans le présent texte de consensus. Le but était de faire une synthèse des données scientifiques publiées par le groupe bibliographie et les experts, et de formuler une réponse aux questions posées initialement.

2. Niveaux de preuves attribués aux conclusions

Afin d'élaborer des directives, le jury a appliqué les niveaux de preuve scientifiques suivants :

Niveau de preuve I a : 1 ou plusieurs méta-analyses de qualité suffisante, plusieurs ECR (Essais Cliniques Randomisés) de qualité suffisante

Niveau de preuve I b : 1 ECR de qualité suffisante

Niveau de preuve II : des méta-analyses ou ECR de qualité suffisante ou avec des résultats contradictoires, des études autres que ECR (cohortes, cas-témoins, séries de cas) sur la base de l'évaluation de la qualité des données par le jury ou les experts.

Niveau de preuve III : opinions d'experts fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

3. Aperçu des questions

Le jury a été invité, après avoir pris connaissance de la bibliographie et après avoir entendu les experts, à formuler une réponse aux questions suivantes :

Question 1 : Arthrite rhumatoïde et spondylite ankylosante

- Quelle est la place des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de la COX-2), dans la stratégie thérapeutique actuelle de l'arthrite rhumatoïde et de la spondylite ankylosante ?
- Quelle est leur relation avec les *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARD) et les corticostéroïdes ?

Question 2 : Arthrose et goutte

- Quelle est la place des AINS, y compris les inhibiteurs de la COX-2, dans la stratégie thérapeutique actuelle de l'arthrose et de la goutte ?
- Quelle est la place du traitement non pharmacologique ?

Question 3 : Douleurs péri-opératoires

- Quelle est la place des AINS, y compris les inhibiteurs de la COX-2 dans le traitement multimodal des douleurs péri-opératoires ?
- Quelle est l'*evidence* du modèle théorique ?

Question 4 : Fibromyalgie

- Quelle est la place des AINS, y compris les inhibiteurs de la COX-2, dans la stratégie thérapeutique actuelle de la fibromyalgie ?

Question 5 : Douleurs aiguës et chroniques, lombalgies incluses

- Quelle est la place des AINS, y compris les inhibiteurs de la COX-2, dans la stratégie thérapeutique actuelle des douleurs aiguës et chroniques, lombalgies incluses ?

Question 6 : Effets indésirables gastro-intestinaux

- Existe-t-il une différence intrinsèque entre les AINS, y compris les inhibiteurs de la COX-2, en ce qui concerne les effets indésirables gastro-intestinaux ?
- Quels sont les facteurs de risques liés au patient pour développer, lors de l'utilisation d'AINS, y compris les inhibiteurs de la COX-2, des complications gastro-intestinales ?
- Quelle est la stratégie optimale pour traiter un patient présentant un profil à risque accru par des anti-inflammatoires ?

Question 7 : Interactions médicamenteuses et autres effets indésirables des AINS

- Existe-t-il une différence des effets indésirables, plus particulièrement cardiovasculaires, entre les AINS, y compris les inhibiteurs de la COX-2 ?
- Quel est le profil de risque pour ces effets indésirables ?
- Quelles sont les interactions cliniques les plus pertinentes avec les AINS, y compris les inhibiteurs de la COX-2 ?
- Quelle est la sécurité pour certaines populations : enfants et personnes âgées ?

Question 8 : Généralités

- Les AINS, y compris les inhibiteurs de la COX-2, ont-ils leur place en vente libre (OTC) ?
- Le système de remboursement actuel est-il adéquat ?

4. Liste des abréviations utilisées

ACR	American College of Rheumatology
ADRAC	Australian Adverse Drug Reaction Bulletin
ADVANTAGE	Assessment of Difference between Vioxx And Naproxen To Ascertain Gastrointestinal Tolerability and Effectiveness
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ASA	Acetylsalicylic acid
AVC	Accident vasculaire cérébral
CI	Confidence Interval
CLASS	Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study
COX-1	Cyclo-oxygénase 1
COX-2	Cyclo-oxygénase 2
DMARD	Disease-Modifying Anti Rheumatic Drug
EAV	Echelle analogique visuelle
EBM	Evidence Based Medicine
ECA	Enzyme de conversion de l'angiotensine
EMA	European Medicines Agency
EULAR	European League Against Rheumatism
FDA	Food and Drug Administration
GI	Gastro-intestinal
IAM	Infarctus aigu du myocarde
IPP	Inhibiteurs de la pompe à protons
ISRS	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
JAMA	Journal of the American Medical Association
KCE	Centre fédéral d'expertise des soins de santé
MIMOSA	Misoprostol Ulcer Complications Outcomes Safety Assessment
NMDA	N-methyl-D-aspartic acid
NNT	Number Needed to Treat
OMS	Organisation mondiale de la santé
OTC	Over The Counter
PG	Prostaglandines
PGE ₂	Prostaglandine E ₂
PGI ₂	Prostaglandine I ₂
RCT	Randomised Controlled Trial
RR	Risque relatif
SNC	Système nerveux central
SSMG	Société scientifique de médecine générale
TARGET	Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial
TNF- α	Tumor Necrosis Factor – alpha
VIGOR	Vioxx Gastro-intestinal Outcomes Study

Conclusions

Après avoir étudié l'aperçu de la littérature, après avoir entendu les exposés des experts à la réunion de consensus le 25 novembre 2004 et après avoir délibéré, le jury est arrivé aux conclusions suivantes :

1. Arthrite rhumatoïde et spondylite ankylosante

1.1. Quelle est la place des AINS, des DMARD et des corticostéroïdes dans la stratégie thérapeutique actuelle de l'arthrite rhumatoïde et de la spondylite ankylosante?

Pour répondre à cette question, il convient de distinguer les deux types d'affections rhumatismales.

Le traitement de base étant le plus important pour les patients atteints d'arthrite rhumatoïde (LANDEWE 2002), le traitement par AINS peut être diminué progressivement et/ou stoppé quelques mois déjà (3 à 6) après le début de la thérapie de base (DMARD).

Les AINS ont leur place dans le traitement symptomatique de l'arthrite rhumatoïde. Ils présentent un intérêt surtout en début de traitement et pour certains patients.

Pour les formes graves d'arthrite rhumatoïde, réagissant difficilement ou très lentement au traitement DMARD, une corticothérapie restreinte peut se justifier temporairement, soit *per os* soit sous forme intra-articulaire.

Quoi qu'il en soit, il faut toujours s'efforcer de diminuer progressivement le traitement aux corticostéroïdes.

Lorsque nous considérons le traitement TNF- α (MAINI 2004), la place des AINS dans le traitement actuel de l'arthrite rhumatoïde ne change pratiquement pas. La diminution progressive doit être possible dès le début du traitement par TNF- α .

Les patients souffrant de spondylite ankylosante ne reçoivent pas la même sorte de traitement de base (KHAN 2002).

La place des AINS est beaucoup plus importante pour ces affections rhumatismales (DOUGADOS 2002).

Leur effet analgésique facilite par ailleurs la gymnastique médicale journalière.

Il semble paradoxal que le législateur ait prévu à l'époque une intervention de l'assurance pour le traitement par les inhibiteurs de la COX-2 en cas d'arthrite rhumatoïde, mais pas en cas de spondylite ankylosante. Toutefois, il convient de tenir compte du fait que pratiquement aucune étude n'a été réalisée sur l'utilisation des inhibiteurs de la COX-2 pour traiter la spondylite ankylosante (DOUGADOS 2001).

Pour les patients souffrant de spondylite ankylosante, une différence radicale existe entre des possibilités de traitement avec ou sans inhibition du TNF- α . Le TNF- α permet assurément de diminuer rapidement l'utilisation des AINS (BRAUN 2003).

Lorsqu'un patient souffrant de spondylite ankylosante ne peut, suivant les critères en vigueur, bénéficier d'un traitement par le TNF- α , la place des molécules dans le groupe des médicaments AINS reste cruciale. En fait, pour la spondylite ankylosante, les corticostéroïdes n'ont pas trouvé leur place dans la stratégie thérapeutique.

Tableau 1. Approche de l'arthrite rhumatoïde et de la spondylite ankylosante

Traitement	Diagnostic précoce Traitement précoce et agressif Symptomatique / DMARD / Biologique Kinésithérapie Approche générale, programmes de soins
Arthrite rhumatoïde Traitement symptomatique AINS corticostéroïdes analgésiques DMARD classiques méthotrexate sulfasalazine léflunomide Anti-TNF infliximab étanercept adalimumab	Spondylite ankylosante Traitement symptomatique AINS (corticostéroïdes) (analgésiques) DMARD classiques (sulfasalazine) Anti-TNF infliximab étanercept

(De Keyser 2004)

1.2. Quelle est la place des inhibiteurs de la COX-2?

Concernant l'arthrite rhumatoïde, plusieurs études ont démontré un effet thérapeutique nettement supérieur au placebo, tant pour le célécoxib (SIMON 1998), l'étoricoxib (COLLANTES 2002), le rofécoxib (GEUSENS 2002) que le valdécoxib (BENSEN 2002).

Les niveaux de preuves de ces études se situe au **niveau I a** plutôt qu'au **niveau I b** (uniquement l'étoricoxib – COLLANTES 2002 et MATSUMOTO 2002).

Concernant l'arthrite rhumatoïde, plusieurs études ont démontré un effet thérapeutique comparable des inhibiteurs de la COX-2 par rapport à plusieurs AINS non sélectifs comme le diclofénac (SIMON 1999), l'ibuprofène et le naproxène (EMERY 1999) à dose correcte.

Concernant la spondylite ankylosante, un RCT a été effectué avec le célécoxib par rapport au placebo et a démontré l'effet nettement supérieur du célécoxib (DOUGADOS 2001) (**niveau I b**).

Une seule étude a été effectuée avec le célécoxib par rapport au kétoprofène: pas de différence d'efficacité mais effets secondaires dans les deux groupes (DOUGADOS 2001) (**niveau I b**).

Dès lors, en l'état actuel des choses, il est impossible de déterminer la place des inhibiteurs de la COX-2 dans le traitement de la spondylite ankylosante.

La sécurité de ces médicaments sera examinée plus tard.

2. Arthrose et goutte

2.1. Quelle est la place des AINS dans la stratégie thérapeutique actuelle de l'arthrose et de la goutte?

Traditionnellement, l'arthrose est considérée comme une affection articulaire mécanique, accompagnée de temps à autre de périodes d'inflammation ou de poussées de "-ites" sur "-oses". Il existe de très nombreuses formes cliniques différentes d'arthrose, parmi lesquelles des formes très agressives.

Le premier choix dans le traitement médicamenteux de l'arthrose est le paracétamol (PENDLETON 2000; JORDAN 2003; ZHANG W.).

En second lieu seulement, le traitement de l'arthrose recourra aux AINS pour les patients qui ne réagissent pas à l'utilisation du paracétamol à dose adéquate (PENDLETON 2000 ; JORDAN 2003 ; ZHANG W.).

L'avis de l' **Eular Standing Committee** (PENDLETON 2000) concernant le traitement de l'arthrose est très important, tenant compte :

- des facteurs de risque pour l'articulation en question, comme l'obésité, l'activité physique, etc.
- des facteurs de risque généraux comme l'âge, la co-morbidité, la polymédication
- de l'intensité de la douleur et de l'importance de la perte fonctionnelle
- des manifestations inflammatoires
- de la localisation et du degré des lésions anatomiques.

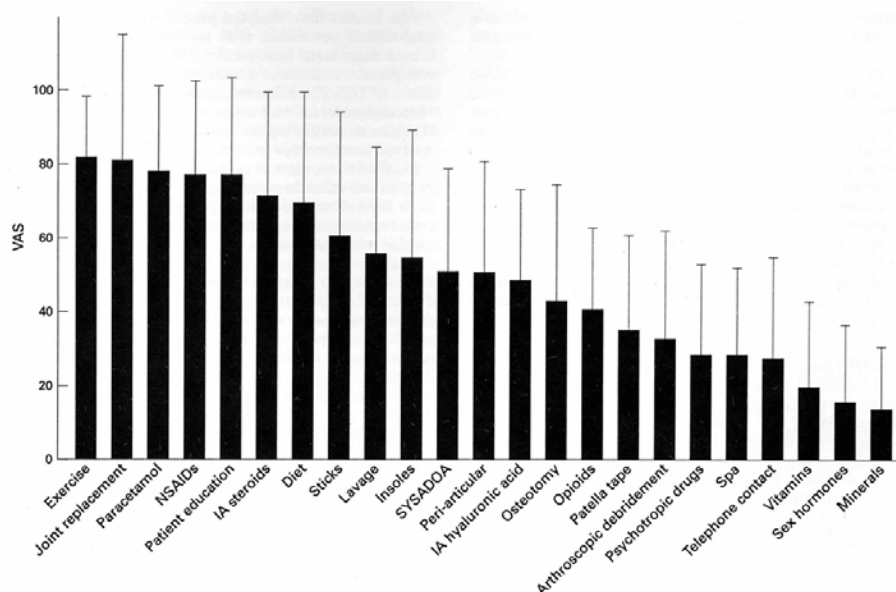
La goutte est une arthropathie cristalline provoquée par la sédimentation de cristaux d'acide urique dans les cartilages articulaires.

Les AINS ont pris une place de premier plan dans le traitement de la goutte étant donné la nécessité d'un traitement anti-inflammatoire énergique à très énergique. La colchicine a également son utilité contre les crises de goutte aiguës (**niveau III**).

2.2. Quelle est la place du traitement non pharmacologique?

D'après une étude Eular très détaillée, 23 traitements possibles de l'arthrose peuvent être mis en évidence (JORDAN 2003).

Un groupe d'experts a évalué ces 23 traitements possibles et les a classés suivant leur valeur thérapeutique, suivi dans une deuxième phase par 20 000 professionnels de la santé.



Graphique 2 : Évaluation de diverses modalités thérapeutiques pour le traitement de la gonarthrose. L'acceptabilité de la méthode dans certains cas de gonarthrose, définie au moyen d'une échelle analogique visuelle (EAV), a été transmise par les experts. Concernant cette acceptabilité, l'échelle reproduit des moyennes et 1 écart type.

(Verbruggen 2004)

La pharmacothérapie n'est pas le seul traitement possible. Selon leur efficacité thérapeutique estimée, les traitements suivants occupent les cinq premières places : exercices, prothèse totale, paracétamol, AINS, éducation du patient.

Concernant la goutte, un seul traitement non pharmacologique est utile, à savoir l'application du froid sur les articulations.

2.3. Quelle est la place des inhibiteurs de la COX-2?

Plusieurs études ont été effectuées au sujet des molécules célécoxib (BENSEN 1999), rofécoxib (DAY 2000), étoricoxib (GOTTESDIENER 2002) et valdécoxib (KIVITZ 2002) par rapport au placebo pour le traitement de l'arthrose. Les différents inhibiteurs de la COX-2 ont toujours démontré un effet significatif par rapport au placebo (**niveau I a – I b, fifty-fifty**).

Nombre d'études bien menées (BENSEN 1999 ; DAY 2000 ; GOTTESDIENER 2002 ; KIVITZ 2002) ont démontré l'effet comparable d'un traitement avec les mêmes inhibiteurs de la COX-2 par rapport aux AINS classiques contre l'arthrose (**niveau I a – I b, fifty-fifty**).

Concernant le traitement de la goutte, on n'a trouvé aucun RCT montrant une comparaison avec le placebo dans le traitement de l'affection.

Face à d'autres AINS, deux RCT ont été publiés, qui étudient l'effet thérapeutique de l'étoricoxib par rapport à l'indométhacine en cas de crise de goutte aiguë (SCHUMACHER 2002, RUBIN 2004) (**niveau I a**). Aucune différence n'a pu être démontrée entre les deux molécules.

Les effets secondaires seront examinés plus loin.

3. Douleurs péri-opératoires

3.1. Douleurs inflammatoires consécutives à une intervention chirurgicale

Les douleurs inflammatoires consécutives à une intervention chirurgicale se caractérisent par une baisse importante du seuil de détection de la douleur.

L'hyperalgésie primaire est provoquée par une hypersécrétion de médiateurs inflammatoires et de cytokines, qui, à leur tour, augmentent la sensibilité des nocicepteurs (à seuil élevé) aux extrémités des nerfs afférents périphériques. Ce syndrome est décrit sous le terme de « sensibilisation périphérique ». L'hyperalgésie secondaire résulte d'un changement dans le seuil d'excitation des neurones dans la corne dorsale et est décrite sous le terme de « sensibilisation centrale ». Cette sensibilisation centrale est provoquée par la présence prolongée de fortes douleurs.

3.2. Importance de la lutte contre les douleurs péri-opératoires

Les douleurs péri-opératoires sont un syndrome de douleur aiguë et peuvent dégénérer en un syndrome de douleur chronique. En règle générale, il est admis que cela vaut en moyenne pour 10 à 15% des cas ; cependant, ce pourcentage peut évoluer fortement en fonction du type d'intervention. Par ailleurs, les douleurs (aiguës) ont également des effets pathophysiologiques prononcés sur nombre de systèmes d'organes, qui peuvent entraîner une incidence très élevée d'ischémie du myocarde, d'atélectasie et altérer la cicatrisation. En conséquence, les plaintes pour douleurs importantes et/ou de longue durée sont particulièrement nocives pour les personnes âgées présentant des affections sous-jacentes comme des ischémies cardiaques, de l'hypertension et des néphrites sous-jacentes (éventuellement subcliniques). La lutte efficace contre les douleurs postopératoires n'améliore pas seulement la satisfaction du patient mais peut également réduire la morbidité et la mortalité (SCOTT 1988 ; YEAGER 1987). Diverses études ont démontré que la douleur est une des principales causes de retard de sortie de l'hôpital.

3.3. Techniques de lutte contre la douleur

La lutte contre les douleurs péri-opératoires peut faire appel à l'analgésie multimodale aussi bien qu'à l'analgésie préemptive.

3.3.1. Analgésie préemptive

L'analgésie préemptive est un traitement antinociceptif destiné à prévenir la réalisation d'un traitement central modifié (sensibilisation centrale) de l'*input* afférent provenant de zones du corps ayant subi un dommage et/ou un traumatisme. Cette définition contient deux éléments importants voire essentiels (KISSIN, 2000).

- Primo, la réalisation d'une analgésie adéquate est d'une importance primordiale.
- La deuxième partie essentielle de la définition actuelle de l'analgésie préemptive est la nécessité d'une inhibition totale de la libération des médiateurs inflammatoires et le blocage total de l'*input* nociceptif jusque tard dans la période postopératoire.

L'analgésie préemptive au moyen des AINS a pour objectif principal d'entretenir et de prolonger le traitement analgésique jusque tard dans la phase inflammatoire postopératoire. Les AINS non sélectifs influencent, par l'inhibition de la libération de prostaglandines au moyen de médiateurs de la COX, la sensibilisation périphérique. Le résultat en est une réduction de l'hyperalgésie secondaire. Réduction qui entraîne une diminution de l'*input* nociceptif afférent vers la moelle épinière, et donnera une expression réduite du NMDA. De ce fait, l'évolution de la sensibilisation centrale sera freinée.

3.3.2. Analgésie multimodale

L'analgésie multimodale renvoie à l'utilisation de deux analgésiques ou plus (polymédication) pendant les périodes préopératoire, péri-opératoire et postopératoire. La combinaison de divers analgésiques fonctionnant différemment a en effet pour résultat un effet analgésique additif ou synergique. Ceci permet d'utiliser des doses inférieures pour chacun des analgésiques administrés et ainsi de réduire les éventuels effets secondaires (e.a. nausées, vomissements, sédation, iléus postopératoire). L'approche analgésique multimodale combine divers analgésiques comme les opiacés, les antiphlogistiques, le paracétamol, des anesthésiques locaux, la clonidine et les antagonistes du NMDA, qui ont chacun un point d'application différent sur la transmission de douleurs nociceptives. Les résultats analgésiques obtenus avec une combinaison de ces médicaments sont supérieurs à ceux de chaque produit administré distinctement, ce qui rend cette approche particulièrement intéressante sur le plan clinique.

3.4. Résultats de la recherche clinique - Conclusions

Généralités

1. L'intégration des antiphlogistiques dans le schéma de la lutte contre la douleur entraîne dans de nombreux cas (pas tous !) une réduction des plaintes de douleurs postopératoires et, partant, une réduction de la consommation d'autres analgésiques – opiacés - (réduction de dose de 30% [?] d'après les différentes études, qui n'entraîne pas automatiquement une réduction de 30% des effets secondaires).
2. Les données actuelles n'apportent encore que très peu de précisions sur le moment, la dose et la durée d'administration recommandée pour ce type d'antiphlogistiques afin d'obtenir un effet analgésique maximal. La littérature scientifique permet de supposer que ces antiphlogistiques doivent être administrés non seulement en préopératoire mais aussi, et de manière répétée, en postopératoire (pendant quelques jours ?) pour obtenir une efficacité analgésique maximale.
3. L'intégration optimale d'AINS non sélectifs dans la stratégie antidouleur péri-opératoire est toutefois gênée dans une large mesure par les interférences de ces produits sur, entre autres, la coagulation, la cicatrisation et la fonction rénale. Par ailleurs, rares sont les AINS non sélectifs disponibles sous forme intraveineuse (administration per os impossible immédiatement après l'opération, administration intramusculaire gênée par la redistribution du flux sanguin).

Concernant les inhibiteurs de la COX-2

1. Concernant leur efficacité analgésique et le profil de leurs effets secondaires en cas d'administration unique, les inhibiteurs de la COX-2 sont supérieurs aux analgésiques contenant des opiacés, mais comparables aux AINS non sélectifs.
2. Le rofécoxib 50mg et le parécoxib 40mg présentent une activité analgésique équipotentielle en comparaison des AINS non sélectifs utilisés contre les douleurs consécutives à des interventions chirurgicales mineures ou majeures. Ce n'est qu'après les interventions dentaires que les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ont prouvé un effet analgésique de plus longue durée que les AINS classiques ibuprofène et kétorolac. Le rofécoxib 50mg présente un effet analgésique plus prononcé que le célécoxib 200 mg.
3. Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 présentent un effet analgésique plus prononcé que le placebo dans le traitement des syndromes de douleurs postopératoires. Toutefois, comparés aux AINS non sélectifs, les inhibiteurs de la COX-2 ne présentent, dans la grande majorité des études, pas de différence significative en ce qui concerne l'efficacité analgésique obtenue.
4. Concernant l'incidence / la gravité des effets secondaires, les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ne présentent, le plus souvent, pas d'avantage sur les AINS classiques non sélectifs. Après examen, il apparaît que l'utilisation d'inhibiteurs sélectifs de la COX-2 n'entraîne pas non plus de réduction significative de la durée d'hospitalisation. Pour le parécoxib / valdécoxib, on observe plus d'infections de plaies sternales après pontage coronarien par comparaison avec le groupe de contrôle (Ott 2003). Ce sujet réclame des études plus poussées.

3.5. Faisabilité clinique

Le traitement antinociceptif doit inhiber complètement et assez longtemps (de manière préemptive) les influx néfastes vers le système nerveux central (tout stimulus afférent atteignant encore, malgré tout, le SNC peut en effet déclencher une sensibilisation centrale !). Cette action prévient l'évolution de la douleur aiguë en douleur chronique. À cette fin, il est probablement nécessaire d'administrer différents agents analgésiques au patient par diverses voies (orale, intraveineuse, intramusculaire, épidurale, spinale ou par barrage du plexus).

Tout analgésique doit intervenir à différentes étapes de la conduction de la douleur. En particulier, la sensibilisation des nocicepteurs périphériques sera réprimée au moyen d'antiphlogistiques.

4. Fibromyalgie

4.1. Quelle place occupent les AINS, en ce compris les inhibiteurs de la COX-2, dans la stratégie actuelle du traitement de la fibromyalgie ?

Il n'existe ni place ni évidence scientifique pour l'application systématique des anti-inflammatoires, en ce compris des inhibiteurs de la COX-2, comme première stratégie de traitement de la fibromyalgie, et ce en raison des arguments avancés ci-dessous (Niveaux II et III).

Nature de la pathophysiologie : la fibromyalgie est considérée comme un syndrome d'hypersensibilité en raison de perturbations dans le contrôle de la douleur à hauteur du système nerveux central. Il s'agit d'une affection complexe fluctuante (due à l'interaction possible entre facteurs somatiques et psychologiques tels que fatigue, troubles du sommeil, raideur matinale), caractérisée par des douleurs musculo-squelettiques diffuses (au moins présentes pendant six mois) sans preuve de lésions tissulaires sous-jacentes ou d'un processus inflammatoire (MASQUELIER 2004).

Le rapport de synthèse rédigé par MM. P. Chevalier et M. Van Driel (INAMI 2004) conclut qu'aucun RCT n'a été réalisé à ce jour qui démontre l'efficacité ou la sécurité de l'usage des anti-inflammatoires "sélectifs", à savoir les inhibiteurs de la COX-2 célécoxib, (rofécoxib), étoricoxib et valdécoxib (et donc aucune comparaison avec des placebo ou d'autres anti-inflammatoires). Ce texte de synthèse ne donne aucune information sur des RCT où des anti-inflammatoires classiques sont administrés.

Le Dr Etienne Masquelier décrit toutefois 5 RCT (dont la durée d'étude varie entre 3 et 6 semaines) qui examinent l'efficacité des AINS classiques ibuprofène (jusqu'à 4x 600 mg/jour), naproxène (500 mg 2x/jour), ténoxicam et acide Tiaprofénique dans le traitement de la fibromyalgie (contrôlé placebo et par comparaison avec une thérapie combinée). Ces études révèlent que l'efficacité de ces anti-inflammatoires n'est démontrée qu'en association avec d'autres médications (antidépresseurs, sédatifs, anxiolytiques) et qu'il importe d'examiner les résultats de cette étude avec la prudence nécessaire en raison de la méthodologie imparfaite de ces études, qui néglige les critères de fibromyalgie de l'ACR et l'important effet placebo (MASQUELIER 2004).

Le *Washington State Department of Labor and Industries* (1999) souligne dans une directive qu'il n'y a pas de place pour l'usage des AINS dans le traitement de la fibromyalgie (INAMI 2004, annexe 2).

La littérature montre cependant que les patients fibromyalgiques utilisent régulièrement, voire quotidiennement, des anti-inflammatoires pour contrôler leurs douleurs, à leur demande ou sous les conseils de leur médecin, sans que le bénéfice n'en soit prouvé ou que l'avantage thérapeutique ne soit présumé sur la base de leur utilisation prolongée (MASQUELIER 2004).

Dans des cas précis et clairement définis, il y a une place pour l'application limitée des anti-inflammatoires dans la fibromyalgie, mais à intégrer dans une approche de traitement totale (Niveau III)

L'usage des AINS doit de préférence être prévu pour un traitement de courte durée (environ 1 semaine) et être réservé en cas :

- de lésion inflammatoire associée (bursite, synovite);
- de poussée douloureuse associée (dysménorrhée, migraine);
- d'agression tissulaire par traumatisme ou chirurgie.

En cas de modulation des symptômes de douleur, il convient de réaliser en premier lieu un examen clinique d'évaluation et non pas de démarrer immédiatement un traitement par AINS. Une aggravation des plaintes ne signifie pas toujours une agression tissulaire associée, comme par exemple dans l'une des indications précitées. L'usage d'anti-inflammatoires est déconseillé en cas de poussées douloureuses provoquées par le stress. En premier lieu, il vaut mieux se pencher sur un traitement médicamenteux alternatif à base de myorelaxants ou sur la thérapie de la relaxation (MASQUELIER 2004).

Conclusion (base : Masquelier 2004) (Niveau III)

Le traitement de la fibromyalgie requiert de préférence une approche holistique et interdisciplinaire (collaboration entre médecin, praticien de l'art infirmier, psychologue, kinésithérapeute,...) qui soit axée sur la réadaptation et non uniquement sur un contrôle des symptômes (afin d'éviter la polymédication) et qui vise à améliorer la fonctionnalité et la qualité de vie.

Avant l'instauration de tout autre traitement, il est nécessaire de procéder à un travail d'éducation, d'information et d'apaisement du patient. Pour ce dernier, il est capital de dépister les facteurs qui influencent ou déclenchent éventuellement la fibromyalgie, ses fluctuations et l'absence de pathologie grave ou maligne sous-jacente. Il est essentiel de considérer avec respect la personne concernée comme un ensemble, avec ses plaintes et son entourage (il n'est aucunement question d'illusion vis-à-vis du patient).

Il convient, le plus possible, de travailler dans un esprit fonctionnel (adaptation de l'environnement par exemple) et le moins possible par rapport aux symptômes (utilisation prolongée non justifiée d'anti-inflammatoires par exemple).

Si tel est le cas, l'antidépresseur amitryptiline est l'option de base médicamenteuse pour le traitement de la fibromyalgie, assorti éventuellement d'un anti-douleur périphérique ou central.

Une voie d'accès possible au traitement consiste à enseigner des techniques de maîtrise du stress ou des thérapies de la relaxation. Enfin, il importe de concentrer également les efforts sur l'accompagnement du patient en vue de sa réintégration socio-professionnelle et sur l'amélioration des connaissances de la pathologie en vue de prévenir des "rechutes" ou des poussées douloureuses récidivantes.

Le jury est toutefois d'avis qu'il existe un besoin criant de poursuivre la recherche sur les facteurs qui influent sur ce syndrome afin de préciser la place des AINS dans le traitement de la fibromyalgie.

5. Douleur aiguë et chronique (lombalgie incluse)

5.1. Quelle place occupent les AINS, y compris les inhibiteurs de la COX-2, dans la stratégie actuelle du traitement de la douleur aiguë et chronique, y compris les lombalgies ?

Remarque : étant donné que le groupe bibliographique n'a pas été invité à retenir dans son étude les études menées au sujet des AINS non sélectifs, le jury considère plusieurs études comme importantes dans le cadre de l'examen de ce sujet.

Le niveau de preuve des recommandations n'a pas été évalué par le groupe bibliographique. Les recommandations sont actuelles et ont été rédigées par des sociétés scientifiques internationales ou nationales reconnues ou par des institutions qui appliquent une méthodologie de recherche et les recommandations EBM susmentionnées.

5.1.1. AINS et douleur aiguë

La prescription des AINS relève du palier 1 de l'OMS, mais leur usage comme adjuvant d'un traitement opioïde peut aussi être reconnu (JACOBI 2002).

5.1.1.1. Lombalgie aiguë

Différentes études font apparaître que l'évolution spontanée est habituellement favorable et qu'une majorité des patients reprendront leur activité dans le mois qui suit l'épisode douloureux. La thérapeutique doit viser une reprise de l'activité physique le plus rapidement possible.

Une méta-analyse de la *Cochrane Library* (VAN TULDER 2004) a recensé 51 RCT, dont 31 % d'excellente qualité, incluant un nombre total de 6 057 patients. Cette analyse révèle une efficacité statistiquement plus significative des AINS par rapport au placebo. Par rapport au paracétamol, les données concernant les AINS sont contradictoires. La comparaison des différents AINS entre eux permet de déterminer que leur efficacité est équivalente (**Niveau I a**).

Les différentes recommandations existantes confirment l'efficacité des AINS incluant l'acide acétylsalicylique dans la diminution des symptômes lors de la phase aiguë. Le paracétamol est aussi efficace, mais il engendre moins d'effets secondaires. Les myorelaxants sont mieux tolérés que les AINS mais d'une efficacité moindre, cependant toujours supérieure au placebo.

Un traitement par AINS doit être limité dans le temps.

Les injections ne semblent pas apporter un bénéfice supplémentaire (NELEMANS 2004).

Aucun RCT n'a été retenu pour comparer, dans les lombalgies aiguës, l'efficacité des inhibiteurs de la COX-2 par rapport à un placebo d'une part, et celle des autres AINS par rapport à un placebo d'autre part.

Exemple de recommandation :

SSMG (2002) : les lombalgies communes.

1^{er} choix au paracétamol prescrit à intervalles réguliers. Si le paracétamol n'est pas suffisant, un AINS peut être prescrit en 2^{ème} ligne. Seul ou en association.

Les différents AINS sont de même efficacité pour la réduction de la lombalgie commune.

Le paracétamol avec faible teneur en opioïde (paracétamol + codéine) est une alternative efficace quand le paracétamol et l'AINS ne donnent pas un soulagement efficace (Conférence de consensus, guide de publications autres que RCT).

5.1.1.2. Cervicalgie

Elle peut être musculaire (torticolis), discale ou traumatique (*whiplash*).

Les AINS sont utiles dans la phase aiguë, au même titre que le paracétamol. Ils ne sont pas efficaces en cas d'atteinte radiculaire.

5.1.1.3. Douleur aiguë de l'épaule

Une étude initiée par un laboratoire pharmaceutique a comparé l'efficacité et les effets secondaires du méloxicam et du piroxicam. L'efficacité est comparable et le piroxicam est mieux toléré.

Aucun RCT n'a été recensé qui évalue l'efficacité des inhibiteurs de la COX-2 par rapport à un placebo.

Une seule étude a démontré une efficacité équivalente du célécoxib et du naproxène (BERTIN 2003).

Exemples de recommandations :

American Academy of orthopaedic surgeons (AAOS). Clinical guideline on shoulder pain, 2001. 23 p. (130 références)

Tennis shoulder (tendinite) : les AINS sont tolérés.

Frozen shoulder : les AINS et les analgésiques sont utiles pour soulager la douleur. Les analgésiques pris avant le début d'une thérapie facilitent les exercices.

Arthrose de l'articulation glénohumérale : le traitement initial consiste à modifier les activités, les AINS et la kinésithérapie pour maintenir les mouvements et la force, sans aggraver le problème.

5.1.1.4. Autres douleurs musculo-squelettiques

Le paracétamol en dose adéquate est le plus souvent efficace et associé à moins d'effets secondaires que les AINS.

Les données disponibles confortent les recommandations récentes d'utiliser le paracétamol en première instance en association avec une approche non pharmacologique.

Les recherches systématiques ne montrent pas de différence importante entre les divers anti-inflammatoires.

Il n'y a pas de preuve qu'ils soient plus efficaces que les analgésiques simples (GOTZSCHE 2000).

Exemples de recommandations :

Tannenbaum H., Davis P. Russell A. et al. An evidence-based approach to prescribing NSAIDs in musculoskeletal disease: a Canadian consensus. Canadian Medical association Journal 1996; 155:77-88

Recommandations for the long-term use of NSAID in primary care practice :

- Éviter si possible l'utilisation prolongée des AINS, en particulier chez les patients à haut risque (RCT essai comparatif avec placebo).
- Si l'on cherche uniquement à soulager les douleurs, de simples analgésiques et des mesures localisées sont plus sûres que les AINS (études cas-témoins).
- Lorsque la thérapie par les AINS est indiquée malgré tout chez des patients à haut risque, les AINS faiblement inhibiteurs de la COX-2 peuvent être plus sûrs (accord des participants).

Epicondylite

1. NHG –épicondylite standard 2001

Au besoin, donner le sédatif symptomatique : paracétamol, à remplacer par un AINS si l'effet est insuffisant.

2. Assenfelt W., Green S., Buchbinder R. et al. Tennis elbow. Clinical evidence 2003; issue 10.

AINS oraux : après un examen systématique, les preuves d'un soulagement de la douleur et d'une amélioration de la fonction grâce à un AINS oral se sont avérées restreintes par rapport à un placebo.

Distorsion de la cheville

Goudswaard A., Thomas S. van den Bosch W., et al. NHG standaard enkeldistortie. Huisarts wet 1989;32:182-5.

Prescrire du paracétamol si besoin en est pour plusieurs jours. La prescription d'AINS est déconseillée au vu du risque d'effets secondaires et parce que des études ont révélé qu'ils n'influencent pas favorablement l'évolution après un traumatisme d'inversion.

5.1.1.5. Traumatismes

Les traumatismes sont à l'origine d'une réaction inflammatoire par agression tissulaire, ce qui justifie l'utilisation des AINS dans cette indication.

Leur usage est conseillé, dans la littérature, au même titre que les analgésiques.

Une revue de la littérature incluant un nombre important de patients ayant subi un traumatisme des tissus mous de la cheville a été effectuée au départ de 150 articles publiés. Les conclusions étaient les suivantes : les AINS diminuent le temps nécessaire à la récupération et donnent lieu à moins de symptômes douloureux.

La mobilisation active est le traitement de choix (OGILVIE-HARRIS 1995).

Aucun RCT n'a été recensé qui évalue l'efficacité des inhibiteurs de la COX-2 par rapport au placebo.

Un RCT a comparé les bénéfices du célécoxib par rapport au naproxène en cas de traumatisme aigu de la cheville. L'efficacité était équivalente dans les deux groupes (PETRELLA 2004).

L'efficacité a été mesurée dans une étude, après 5 heures d'une dose unique de célécoxib de 200 mg ou 400 mg ou d'ibuprofène. Les auteurs n'ont observé aucune différence.

Exemple de recommandation :

Distorsion de la cheville

Goudswaard A., Thomas S. van den Bosch W., et al. NHG standaard enkeldistortie. Huisarts wet 1989;32:182-5.

Prescrire du paracétamol si besoin en est pour plusieurs jours. La prescription d'AINS est déconseillée au vu du risque d'effets secondaires et parce que des études ont révélé qu'ils n'influencent pas favorablement l'évolution après un traumatisme d'inversion.

5.1.1.6. Migraine

L'utilisation des AINS dans le traitement de la migraine a été validée dans la littérature.

Concernant les crises, plusieurs stratégies thérapeutiques sont recommandées.

Selon les cas, la prescription porte sur des traitements non spécifiques (antalgiques et AINS) ou spécifiques (triptan, tartrate d'ergotamine). Si le patient bénéficie déjà de traitements non spécifiques efficaces, il est recommandé de ne pas les modifier.

Le patient doit commencer par un AINS et garder le triptan en traitement de secours s'il n'a pas été soulagé par l'AINS dans les deux heures.

Si le patient bénéficie déjà de traitements spécifiques, il est également recommandé de ne pas les modifier s'il est soulagé par la prise d'ergotamine.
Sinon, un triptan est prescrit.

Dans les céphalées de tension, il n'y a pas d'indication d'AINS.

Exemples de recommandations :

1. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques. Recommandations. Octobre 2002. (ANAES)

Traitement de la crise :

- AINS suivants : naproxène, ibuprofène, kétoprofène en diclofénac
- aspirine en monothérapie ou en association avec le métoclopramide
- Paracétamol en monothérapie

Il est précisé que le patient doit commencer par l'AINS et garder le triptan en traitement de secours s'il n'a pas été soulagé dans les 2 heures suivant la prise de l'AINS.

Traitement de fond : Naproxène sodique

2. Shroeder B., AAPF/ASIM release guidelines on the management and prevention of migraines. American Family Physician 2003, March 15.

3. Snow V., Weiss K., Wall E., Mottur-Pilson C. Pharmacological management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. Ann Intern Med 2002; 137:840-52 (121 références)

Pour la plupart des migraineux, les AINS constituent une thérapie de premier choix. À ce jour, les données les plus probantes concernent l'aspirine, l'ibuprofène, le naproxène-sodium, l'acide tolfénamique (indisponible sur le marché belge) et l'association paracétamol + aspirine + caféine. Il n'existe pas de données probantes pour l'utilisation du seul paracétamol.

5.1.1.7. Dysménorrhée

Les femmes qui souffrent de dysménorrhée ont un taux plus élevé de prostaglandines au niveau utérin.

L'action antagoniste des AINS sur les prostaglandines laisse supposer un bénéfice dans cette indication.

Une méta-analyse de la *Cochrane Library* reproduit tous les RCT concernant l'utilisation des AINS en cas de dysménorrhée primaire, comparés au placebo, au paracétamol ou entre eux.

Les AINS s'avèrent plus efficaces pour le traitement de la douleur que le placebo.

La comparaison avec le paracétamol ou entre eux montre qu'il y a peu de preuve de la supériorité de l'un ou de l'autre produit. Les auteurs concluent que les AINS sont tous aussi efficaces pour traiter la dysménorrhée primaire (MARJORIBANKS 2004).

Trois RCT mentionnent une réduction importante de la douleur, huit heures après l'administration d'étoricoxib (MALMSTROM 2003), de valdécoxib (DANIELS 2002) et de rofécoxib (MORRISON 1999) par rapport au placebo (**Niveau I a**).

Trois RCT affichent une efficacité similaire, huit heures après l'administration de naproxène, d'étoricoxib (MALMSTROM 2003) et de rofécoxib (MORRISON 2003) (**Niveau I a**).

5.1.1.8. Colique néphrétique

Les AINS s'avèrent efficaces dans la douleur provoquée par une crise de colique néphrétique.

Elle requiert une intervention immédiate.

Une méta-analyse de la *Cochrane Library* reproduit 20 RCT qui comparent les avantages et les inconvénients des AINS et des opioïdes pour traiter la douleur de la colique néphrétique.

L'opioïde le plus fréquemment utilisé était la péthidine.

Les résultats rapportés confirment l'efficacité des deux groupes thérapeutiques (HOLDGATE 2004).

Un seul RCT a évalué l'intensité de la douleur 30 minutes après l'administration d'un comprimé de piroxicam à dissolution spontanée et d'une injection IM de diclofénac. Cette étude suggère que l'efficacité est équivalente (SUPERVIA 1998).

Exemples de recommandations :

Conférence de consensus de la société francophone d'urgences médicales. Prise en charge de la colique néphrétique de l'adulte dans les services d'accueil et d'urgence. (Sur le site ANAES) :

- utiliser la voie d'administration intraveineuse comme voie préférentielle du traitement;
- en l'absence de contre-indication, prescrire un AINS;
- prescrire un antalgique morphinique en association avec l'AINS dès le début de la douleur majeure;
- en cas de contre-indication à l'AINS et de douleur intense, prescrire en premier lieu un antalgique morphinique.

5.1.1.9. Affections rhino-pharyngées

L'efficacité du célécoxib a été comparée à celle du diclofénac dans le traitement symptomatique de la pharyngite virale dans un RCT. Il n'y a pas de différence significative pour le soulagement de la douleur à la déglutition (WECKX 2002).

Aucun RCT n'a été recensé qui évalue l'efficacité des inhibiteurs de la COX-2 par rapport au placebo chez des patients atteints d'une maladie infectieuse aiguë.

5.1.2. AINS et douleur chronique

5.1.2.1. Lombalgie chronique

Les différentes recommandations insistent sur les programmes de réadaptation physique et de modification comportementale en terme de "coping".

La première des priorités est de traiter la douleur: les AINS y ont leur place, au même titre que les analgésiques, et toujours pour des périodes courtes.

L'étoricoxib (BIRBARA 2003) et le rofécoxib (KATZ 2003) apportent un meilleur soulagement de la douleur par comparaison avec un placebo (**Niveau I b**). Les 2 études sont toutefois de courte durée (4 et 12 semaines).

Aucun RCT n'a été recensé qui évalue l'efficacité des inhibiteurs de la COX-2 par rapport à d'autres AINS.

Recommandations :

ANAES. Diagnostic, prise en charge et suivi des malades atteints de lombalgie chronique. Décembre 2000.

Le paracétamol peut être utilisé, bien qu'il n'existe pas d'étude attestant de son efficacité analgésique dans cette indication (accord professionnel).

L'efficacité des AINS à dose antalgique n'a pas été évaluée dans la lombalgie chronique.

Ils peuvent être prescrits à dose anti-inflammatoire à visée analgésique chez un patient ayant une lombalgie chronique.

5.1.2.2. Douleur neuropathique

Les thérapeutiques recommandées pour la douleur neuropathique sont en priorité les antidépresseurs tricycliques et les anticonvulsivants. Leur efficacité a été reconnue dans la neuropathie diabétique et les douleurs post-zostériennes.

Les opioïdes sont également actifs, dans une moindre mesure.

Les AINS peuvent être associés en cas de composante inflammatoire et pendant une période courte.

En ce qui concerne les syndromes douloureux régionaux complexes, il n'y a pas d'indication spécifique connue dans la littérature.

5.1.2.3. Prostatite chronique non bactérienne

Dans une étude, l'administration de rofécoxib ne montre aucun effet sur la douleur après 6 semaines. (NICKEL 2003) (**Niveau I b**)

6. Effets gastro-intestinaux indésirables

6.1. Généralement associée à la question 1 : existe-t-il une différence intrinsèque entre les AINS, y compris les inhibiteurs de la COX-2, concernant les effets gastro-intestinaux indésirables ?

Plusieurs RCT suggèrent que les AINS sélectifs de la COX-2 présentent un meilleur profil de sécurité gastro-intestinal par rapport aux AINS classiques, plus spécifiquement pour les molécules célécoxib, rofécoxib, étoricoxib, valdécoxib et lumiracoxib. **Niveau Ib** pour la plupart des études par rapport aux AINS classiques qui figurent dans le rapport de la littérature (seul le **Niveau Ia** a été attribué au rofécoxib pour la comparaison avec l'ibuprofène).

À noter que la revue de la littérature ne mentionne aucune étude pour le parécoxib.

L'étude Target (lumiracoxib) affiche un avantage significatif du lumiracoxib par rapport aux AINS non sélectifs dans la survenue de complications gastro-intestinales (INAMI 2004, p. 24) (**Niveau I a**).

Bien qu'une certaine polémique ait vu le jour dans la littérature quant aux aspects méthodologiques de certaines études COX-2, des arguments permettraient quand même de conclure que ce groupe d'AINS présente un profil de sécurité gastro-intestinal meilleur que les AINS classiques.

Le nombre d'ulcères endoscopiques diminue de quelque 75 % et – aspect plus important – le nombre de complications ulcéreuses semble diminuer quant à lui de près de 45 % (HIELE 2004) (**Niveau III**).

Une analyse critique de ces études et de leurs résultats laisse toutefois non résolues plusieurs remarques et questions.

1) Il est regrettable que toutes les données n'aient pas été publiées correctement dans les deux grandes études (CLASS avec célécoxib et VIGOR avec rofécoxib).

Concernant le déroulement complet de l'étude CLASS, un rapport de la FDA souligne que plusieurs autres effets secondaires interagissaient pour le célécoxib et que les complications gastro-intestinales survenues ultérieurement dans l'étude réduisaient à néant l'effet positif du célécoxib au cours des six premiers mois.

L'étude CLASS était, en fait, l'assemblage de deux études s'étalant sur une durée de 12 à 15 mois, la publication dans le JAMA ne concernant que les 6 premiers mois. Toutes les complications relatives aux ulcères gastro-duodénaux se sont manifestées après les 6 premiers mois dans le groupe célécoxib. À la fin de la durée totale de l'étude, il n'y avait plus de différence quant à la sécurité gastro-intestinale entre les groupes (célécoxib 2 x 400 mg vs ibuprofène 3 x 800 mg vs diclofénac 2 x 75 mg) (RR 0,83; IC à 95 % 0,46-1,5). Il y avait également, pour la durée totale de l'étude, davantage d'effets indésirables sérieux dans le groupe célécoxib (RR 1,22-1,47) (CHEVALIER 2004) (**Niveau III**).

Un autre rapport semblable a été publié concernant l'étude VIGOR : la FDA signalait que le nombre total d'incidents graves était supérieur dans le groupe du rofécoxib, ce dont la publication originale ne faisait pas état.

De nouveau, cette publication originale était incomplète. Les données complètes, diffusées par la FDA, indiquent plus d'incidents sérieux (surtout cardiovasculaires et gastro-intestinaux, mais aussi des fractures, des traumatismes ou une aggravation de l'arthrite rhumatoïde) dans le groupe sous rofécoxib que dans le groupe sous naproxène (21 % en plus) (CHEVALIER 2004) (**Niveau III**).

2) D'après les experts, la plupart des études – exception faite des études CLASS, VIGOR et TARGET – s'avèrent disposer d'une force statistique insuffisante pour pouvoir indiquer une différence avec d'autres AINS. Les études disponibles avec l'étoricoxib, le parécoxib et le valdécoxib (CHEVALIER 2004) (**Niveau III**) par exemple sont de courte durée et ne mentionnent pas de critères cliniques. Aucune conclusion ne peut donc être tirée en ce qui concerne la sécurité gastro-intestinale de ces molécules (CHEVALIER 2004) (**Niveau III**).

3) Dans un commentaire qui accompagne l'étude TARGET, TOPOL et FALK soulignent qu'un effet protecteur gastrique a effectivement été décelé pour le lumiracoxib chez des patients qui n'utilisent pas d'ASA mais ils font remarquer que le NNT est élevé (139 par année).

Tout comme pour les études antérieures, aucun effet de protection gastrique n'a été décelé chez les utilisateurs d'ASA.

Compte tenu des effets néfastes sur d'autres organes (fonction hépatique et issue cardiovasculaire), ils en concluent que le bénéfice par rapport au dommage est peu convaincant. Chez les patients qui utilisent l'ASA, il n'existe selon eux aucun argument pour justifier la prescription du lumiracoxib (INAMI 2004, p. 25) (**Niveau III**).

4) Bien que les RCT puissent démontrer des effets positifs pour le groupe global (y compris les non-utilisateurs d'ASA), il existe suffisamment de preuves pour accepter que le groupe des patients qui utilisent l'ASA n'a aucun intérêt à utiliser des AINS sélectifs de la COX-2 plutôt que des AINS classiques.

Concernant le célécoxib (CLASS) : il n'y avait pas de différence significative dans le groupe d'utilisateurs d'ASA (CHEVALIER 2004) (**Niveau Ib**).

Concernant le rofécoxib (ADVANTAGE) : dans le groupe qui prenait également de l'ASA, les différences n'étaient plus significatives (CHEVALIER 2004) (**Niveau Ib**).

Concernant le lumiracoxib (TARGET) : il n'y avait pas de différence significative chez les patients qui prenaient en même temps de l'ASA (CHEVALIER 2004) (**Niveau Ib**).

Le jury recommande par conséquent une révision des modalités de remboursement en cas d'utilisation simultanée d'un AINS sélectif de la COX-2 et d'ASA.

5) À noter par ailleurs que la plupart des études démontrent un effet positif sur les ulcères détectés par voie *endoscopique*.

Se pose la question de savoir si ce constat est (toujours) important sur le plan clinique.

Une lésion endoscopique est beaucoup moins rare qu'une complication ulcéreuse, ce qui permet déjà d'observer des différences avec relativement peu de patients.

Mais la pertinence des différences décelées fait l'objet d'un débat.

Il n'existe aucune relation évidente entre une image endoscopique et des symptômes cliniques ou des complications gastro-intestinales. Et en définitive, la question cruciale est de déterminer si un nombre moins important d'ulcères ou de 'complications' symptomatiques est recensé avec les AINS sélectifs de la COX-2 (VAN DRIEL 2004) (**Niveau III**).

Inversement, tous les patients ayant des plaintes ne sont pas atteints d'un ulcère.

Par ailleurs, ils se présentent parfois avec une complication lourde, par exemple une hémorragie aiguë.

Étant donné que les effets secondaires *lourds* ne sont pas toujours mentionnés ou évalués, on peut se demander si ce phénomène (dans certaines études) aurait exercé une quelconque influence sur les résultats définitifs.

Quelques études citent des symptômes cliniques confirmés ou non par voie endoscopique. Le nombre de ces études est toutefois infime et les résultats ne jouent pas toujours en faveur des AINS sélectifs de la COX-2.

6) Que dire de l'hépatotoxicité (cf. lumiracoxib et nimésulide) et de la *faible* toxicité digestive ? Les données extraites de la littérature disponible rendent toutefois impossible toute prise de position sur le sujet.

7) Les études menées en matière de sécurité gastro-intestinale ne concernaient que des patients atteints d'ostéo-arthrose et/ou d'arthrite rhumatoïde. Des conclusions peuvent donc difficilement être tirées quant à la sécurité dans d'autres affections.

8) L'âge des patients n'est pas toujours évident à déterminer. Il s'agit globalement parlant d'une population adulte dont l'âge varie entre 50 et 60 ans. Peu de données sont disponibles sur la sécurité chez les personnes (très) âgées, les enfants et les adolescents.

9) La plupart des études s'appuient sur des critères d'inclusion et d'exclusion sévères, de sorte que les patients présentant précisément le risque gastro-intestinal le plus élevé – ceux pour lesquels il convient d'opter, le cas échéant, pour les AINS sélectifs de la COX-2 – sont fréquemment exclus.

Dans l'étude VIGOR par exemple, qui évalue la sécurité du rofécoxib versus naproxène, les critères d'exclusion sont fort sévères : antécédents gastro-intestinaux, rénaux ou cardiaques, consommation d'ASA.

Mais d'autres études révèlent quand même la présence de patients présentant des antécédents gastro-intestinaux.

L'étude ADVANTAGE (LISSE 2003) inclut des patients atteints d'arthrose et présentant un profil de risque plus élevé que dans les études précédentes (29 % avec des antécédents gastro-intestinaux connus dus à l'utilisation d'un AINS, 60 % avec des antécédents cardiovasculaires, 49 % traités aux antihypertenseurs et 13 % traités à l'ASA).

Elle montre, après 12 semaines, moins de patients du groupe traité au rofécoxib (25 mg/j) qui arrêtent en raison d'effets gastro-intestinaux ou de douleurs abdominales que dans le groupe traité au naproxène (1 000 mg/j) : (RR 0.74 ; IC à 95 % 0.60-0.92 ; $p=0.005$). (CHEVALIER 2004) (**Niveau Ib**)

10) L'AINS classique diclofénac associé au misoprostol en dose suffisante (4 x 200 µg) est tout aussi sûr que le rofécoxib, mais il présente d'autres effets secondaires (diarrhée consécutive au misoprostol) (ACEVEDO 2001) (**Niveau Ib**).

11) L'effet protecteur des IPP associés aux AINS classiques se situe dans le même ordre de grandeur que celui du misoprostol associé à un AINS classique et que l'effet protecteur des AINS sélectifs de la COX-2 (HIELE 2004) (**Niveau III**).

Pour la prévention de la récurrence d'une complication ulcéreuse, le célécoxib présente une efficacité similaire à celle de l'association diclofénac + oméprazole (CHAN 2002) (**Niveau Ib**).

12) La durée de la plupart des études de sécurité est trop brève, et ce, pour des affections (ostéoarthrose et polyarthrite rhumatoïde) pour lesquelles aucune médication n'existe et qui nécessiteront un traitement de longue haleine.

13) L'intérêt se porte enfin sur la différence de sécurité entre les AINS non sélectifs. Plus la dose d'AINS prise est élevée, plus grand sera le risque et il existera également une différence de risque entre les différentes molécules.

Parmi les AINS classiques (non sélectifs de la COX-2), l'ibuprofène est le plus sûr selon la plupart des études, tandis que le piroxicam est de manière assez consistante le plus dangereux.

Les autres molécules se situent entre ces deux extrêmes.

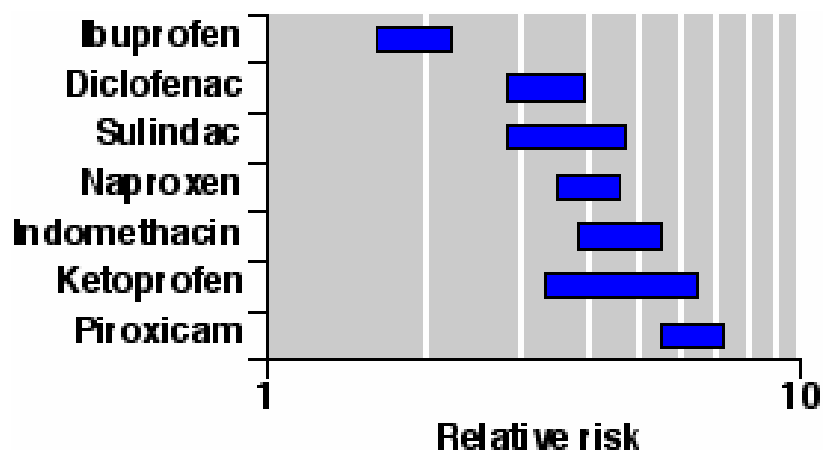
Ces différences sont peut-être imputables en partie (ou même en majeure partie) à une différence de dose.

Un produit plus actif qui ne doit être pris qu'une seule fois par jour (comme le piroxicam) est généralement pris à dose relativement plus importante qu'un produit légèrement plus faible dont la durée d'action est moins longue (comme l'ibuprofène).

L'ibuprofène à dose plus élevée (> 1 200 – 1 800 mg) n'est probablement pas plus sûr que la plupart des autres produits.

Une génération intermédiaire d'AINS, parfois appelés "sélectifs" de la COX-2 (pour les distinguer des "spécifiques" – nimésulide, méloxicam), présenterait un profil de sécurité gastro-intestinal légèrement plus favorable par rapport aux médicaments classiques.

Toutefois, un risque plus important d'hépatotoxicité (pour le nimésulide) est observable (HIELE 2004) (**Niveau III**).



Graphique 3 : Risque relatif d'effets secondaires pour certains AINS (HIELE 2004) (**Niveau III**).

Résumé

Plusieurs RCT suggèrent un avantage significatif en matière de sécurité gastro-intestinale des AINS sélectifs de la COX-2 par rapport aux AINS classiques. Il n'existe pratiquement pas d'études comparatives entre les AINS sélectifs de la COX-2 entre eux.

Toutefois, nombre de réflexions peuvent être apportées sur la qualité et l'exhaustivité des publications, sur le profil des patients, sur la valeur clinique des résultats, etc.

Les résultats à long terme font défaut ou ne sont pas favorables aux AINS sélectifs de la COX-2.

L'utilisation de l'acide acétylsalicylique réduit à néant l'avantage gastro-intestinal des AINS sélectifs de la COX-2.

Quelques AINS classiques présentent eux aussi (certainement à faible dose) un profil gastro-intestinal plus sûr.

6.2. Quels sont les facteurs de risque liés aux patients qui développent des complications gastro-intestinales lors de l'usage des AINS, y compris des inhibiteurs de la COX-2?

6.2.1. Facteurs de risque intrinsèquement liés au patient (HIELE 2004) (Niveau III)

Âge

L'âge constitue l'un des facteurs de risque les plus importants. Dès l'âge de 55-60 ans, le risque de complications sérieuses s'accroît de façon quasi linéaire. Au-delà de 80 ans, le risque est pratiquement 10 fois supérieur par rapport aux personnes de moins de 50 ans.

Antécédents d'ulcère ou de complication ulcéreuse

Les patients qui ont déjà connu une complication ulcéreuse dans leurs antécédents courent un risque élevé. Une étude en provenance de Hong Kong révèle que 19 % des patients recensés comme ayant un ulcère hémorragique dans les six mois ont une récurrence d'hémorragie gastro-intestinale élevée en cas de prise prolongée d'AINS (naproxène 2 x 500 mg).

Co-morbidité

Une co-morbidité sérieuse (essentiellement cardiovasculaire) s'avère accroître le risque de complications dans une mesure certaine. Elle sera en tout cas responsable d'une mortalité en hausse pour des complications éventuelles.

Rôle de *Helicobacter pylori*

La présence de *Helicobacter pylori* dans l'estomac constitue une des causes importantes de l'ulcère gastro-duodénal. Néanmoins, des incertitudes subsistent quant au rôle joué par *Helicobacter pylori* dans la survenance d'ulcères liés aux AINS et de leurs complications. Une méta-analyse nous montre que la présence de *Helicobacter pylori* et l'utilisation d'AINS accroissent respectivement à raison de 1,8 et 4,8 fois le risque d'hémorragie gastro-intestinale élevée. Le risque d'ulcère hémorragique est 6,1 fois plus élevé si ces deux facteurs de risque sont présents simultanément.

Chez des patients ayant des plaintes de dyspepsie ou des antécédents d'ulcère qui auront besoin d'une thérapie de longue durée au moyen d'AINS, l'éradication précoce de *Helicobacter pylori* peut diminuer le risque d'ulcères et d'ulcères compliqués. Toutefois, il ne s'avère plus nécessaire de détecter *Helicobacter pylori* chez des patients qui prennent des AINS depuis un certain temps et qui ne développaient pas de complications à la suite de cette prise.

6.2.2. Indirectement lié au patient, dans le cadre de l'usage de médication (HIELE 2004) (Niveau III)

Utilisation d'anticoagulants

Les patients qui utilisent à la fois des AINS et des anticoagulants oraux courent un risque 13 fois supérieur d'hémorragie gastro-intestinale élevée par rapport aux personnes n'utilisant aucun de ces produits.

Utilisation de corticostéroïdes

Alors que la prise de corticostéroïdes n'accroît vraisemblablement que légèrement le risque de développer des complications gastro-intestinales (risque relatif 2,1), les patients qui prennent des corticostéroïdes en association avec des AINS courent, eux, un risque nettement supérieur (risque relatif 8,5).

Association d'AINS et d'ASA

Tant les AINS que l'ASA augmentent le risque de développer des complications d'ulcères gastro-duodénaux. Reste la question de savoir si une prise simultanée d'ASA augmente ou non de manière substantielle le risque dû à la prise d'AINS classiques. Des suggestions tendent à souligner que l'utilisation chronique (mais non intermittente) d'AINS réduit peut-être l'effet cardio-protecteur de l'ASA.

Utilisation d'antidépresseurs ISRS

Un des facteurs de risque récemment découvert mais encore inconnu de nombreux médecins en matière de complications ulcéreuses concerne l'utilisation d'antidépresseurs ISRS. Les données sont encore assez maigres, mais l'utilisation isolée de ce type d'antidépresseurs représenterait un risque relatif supérieur à 3. L'utilisation simultanée d'AINS en association avec un ISRS augmente le risque relatif jusqu'à 12 environ.

6.3. Quelle est la stratégie optimale de traitement d'un patient présentant un profil de risque accru au moyen d'anti-inflammatoires ?

Une utilisation plus large des AINS sélectifs de la COX-2 (parce qu'ils sont plus "sûrs") pourrait expliquer un taux plus important d'effets indésirables sévères des AINS depuis leur commercialisation.

Dans une étude écologique, MAMDAMI et COLL (MAMDAMI 2004) montrent l'association entre l'augmentation de l'utilisation des AINS après l'introduction des AINS sélectifs de la COX-2 (dans la province d'Ontario au Canada) et le nombre d'hospitalisations pour hémorragies gastro-intestinales.

Cette augmentation pourrait entièrement être imputée à l'utilisation des AINS sélectifs de la COX-2. D'après leurs calculs, la conséquence en est une augmentation, en chiffres absolus, de 650 hémorragies gastro-intestinales par an. La méthodologie d'une étude écologique ne permet pas de démontrer un lien de cause à effet, mais les auteurs attirent l'attention sur la tendance claire (CHEVALIER 2004) (Niveau III).

Le risque de développer une complication ulcéreuse dépend du nombre ou de la nature des facteurs de risque présents. Les groupes à risque peuvent se répartir comme suit:

- Groupe à faible risque: aucun des facteurs de risque précités
- Groupe à risque modéré: 1 ou 2 des facteurs de risque précités
- Groupe à haut risque: 3 facteurs de risque précités ou plus
- Groupe à risque très élevé: patients ayant connu antérieurement une complication ulcéreuse.

D'après l'étude MUCOSA, le risque de développer une complication ulcéreuse serait de 0,8 % par an en l'absence de facteurs de risque, 2 % avec 1 facteur de risque, 7,6-8,6 % avec 3 facteurs de risque et 18 % avec 4 facteurs de risque (HIELE 2004) (**Niveau III**).

Afin de prévenir le risque de développer des lésions entraînées par les AINS et les complications qui en découlent, il importe en premier lieu de limiter l'utilisation des AINS, pour autant que des solutions autres soient disponibles. Piste qui devrait être envisagée pour tout un chacun, certainement chez les patients à risque.

Si ces médicaments s'avèrent quand même nécessaires ou indiqués, la préférence doit aller à la dose la plus faible possible qui soit suffisamment efficace. Si l'ibuprofène en faible dosage permet d'obtenir un effet suffisant, il sera préféré aux autres.

Des mesures telles que l'utilisation de produits *enteric coated* ou la prise d'AINS avec les repas ont peu de sens, vu que les complications ulcéreuses sont en grande partie dues à des effets systémiques des AINS et non à des effets caustiques locaux.

Des modes d'administration autres que le mode oral (rectal, intramusculaire) n'offrent aucune plus-value non plus dans ce domaine (HIELE 2004) (**Niveau III**).

Deux stratégies peuvent être envisagées pour limiter les complications liées à l'utilisation d'AINS.

La première consiste à protéger l'estomac à l'aide de médicaments gastro-protecteurs (misoprostol, histamine₂ – antagoniste des récepteurs et inhibiteurs de la pompe à protons).

La deuxième revient à utiliser des nouveaux AINS sélectifs de la COX-2.

Les données récentes relatives aux effets secondaires cardiaques du rofécoxib ayant entraîné le retrait de cette molécule et les doutes incontournables suscités pour la sécurité cardiovasculaire des autres AINS sélectifs de la COX-2, ne permettent actuellement pas d'attribuer aisément une bonne place à ces médicaments dans la stratégie de prévention des complications gastro-intestinales (HIELE 2004) (**Niveau III**).

Patients à faible risque (pas de facteur de risque attestable)

Ce groupe présente un risque faible mais réel de développer des effets secondaires et complications gastro-intestinales. Pour des raisons économiques, il n'est pas indiqué de prendre des mesures de précaution particulières (sous forme de médication protectrice ou d'utilisation d'AINS spécifiques de la COX-2) parallèlement à la limitation de l'utilisation des AINS (HIELE 2004) (**Niveau III**).

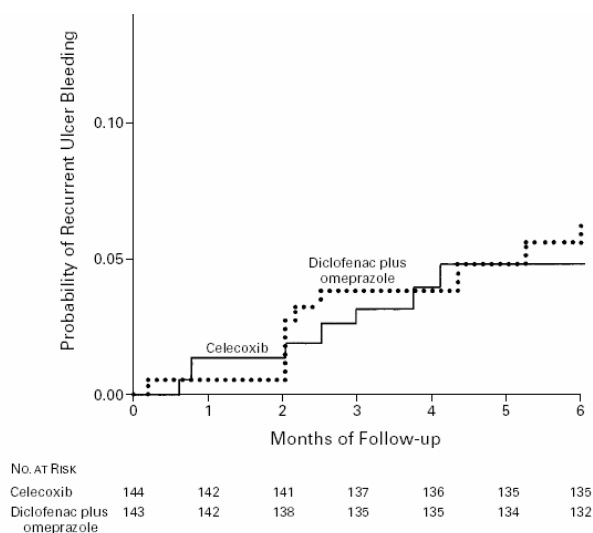
Groupe à risque modéré (1 facteur de risque – plus grand âge – et certainement à partir de 2 facteurs de risque)

Pour ce groupe de patients, il est indiqué – en cas de recours indispensable aux AINS – d'opter soit pour un AINS spécifique de la COX-2, soit pour un AINS classique en association avec le misoprostol ou un inhibiteur de la pompe à protons.

Ces deux stratégies présentent probablement une efficacité équivalente et le choix entre les deux peut notamment être déterminé par le profil de risque cardiovasculaire.

Des données récentes incitent en effet à la prudence chez les patients cardiovasculaires face aux inhibiteurs spécifiques de la COX-2. L'association de l'ASA à un AINS spécifique de la COX-2 est probablement sûre sur le plan cardiaque, mais elle annule l'effet gastro-protecteur.

Il faut également être conscient du fait qu'un risque résiduel reste toujours présent en cas de réduction de moitié du risque gastro-intestinal du fait d'une de ces stratégies (Graphique 4, HIELE 2004) (**Niveau III**).



Graphique 4 : comparaison du risque de récurrence d'hémorragie ulcéreuse pour les deux régimes

Chez un patient qui a rarement pris des AINS par le passé et chez qui on peut s'attendre à ce qu'il doive à l'avenir utiliser ces produits à longue échéance, il est utile de déceler *Helicobacter pylori* et de l'éradiquer le cas échéant (HIELE 2004) (**Niveau III**).

Patients à risque élevé (minimum 3 facteurs de risque)

Chez ces patients, même la prise d'un AINS spécifique de la COX-2 ou d'un AINS classique en association avec un IPP présente toujours un risque résiduel très élevé.

Si l'utilisation d'un AINS chez de tels patients s'avère quand même absolument indispensable, il faut envisager une combinaison des deux stratégies de prévention : AINS de la COX-2 en association avec le misoprostol ou un IPP. Il est vrai que cet avis est purement basé sur des considérations théoriques et non sur des données probantes extraites d'études cliniques (HIELE 2004) (**Niveau III**).

Patients ayant des antécédents d'ulcère hémorragique dû à une prise d'AINS

Même avec des mesures prophylactiques, ces patients présentent un risque anormalement élevé de développer de nouvelles complications ulcéreuses.

Une combinaison de mesures ne permettra vraisemblablement pas de réduire ce risque.

Aussi, le non-recours aux AINS semble être la seule solution sûre.

Pour les patients chez qui l'ulcère hémorragique a été induit par l'ASA (en faible dose), le risque de développer une nouvelle hémorragie semble bien être acceptable selon les données limitées, en cas d'association avec un IPP (2 % de risque d'une hémorragie récidivante par année) (HIELE 2004) (**Niveau III**).

Résumé

Il convient d'éviter au maximum les AINS (classiques ou AINS sélectifs de la COX-2).

Le sentiment de sécurité relatif aux AINS sélectifs de la COX-2 a peut-être donné lieu à un accroissement de leur utilisation !

Il faut à chaque fois s'efforcer de réduire au maximum la dose et la durée.

Chez les patients à risque et en cas d'absolue nécessité de recourir aux AINS, des complications gastro-intestinales peuvent être réduites mais non exclues à la suite d'une combinaison d'un AINS classique à la protection gastrique (misoprostol ou IPP), ou à un AINS sélectif de la COX-2.

Chez des patients qui n'ont jamais utilisé d'AINS et qui nécessitent une thérapie de longue durée, il est utile de dépister *Helicobacter pylori* et de le traiter le cas échéant.

Il faut toujours garder à l'esprit qu'un risque gastro-intestinal réel est bien présent dans toute thérapie AINS (même avec la protection gastrique, l'utilisation d'AINS sélectifs de la COX-2 et pour tout patient).

7. Interactions médicamenteuses et autres effets indésirables des AINS

7.1. Pharmacologie

La cyclo-oxygénase est l'enzyme centrale de la synthèse des prostaglandines. Elle convertit l'acide arachidonique en prostaglandine H_2 qui est ensuite convertie en prostaglandines, prostacycline et thromboxanes.

Il existe plusieurs formes de COX dont:

- la COX-1, enzyme constitutive et donc présente en permanence dans les tissus comme les plaquettes, les cellules endothéliales vasculaires, les cellules épithéliales de l'estomac et les cellules des tubules rénaux (tuyaux de collecte).
- la COX-2, essentiellement une enzyme inductible.

Ces deux formes sont les plus étudiées.

Partant de cette approche traditionnelle, les produits finaux du métabolisme de la COX-1 sont associés à un certain nombre de processus physiologiques:

- stimulation de l'hémostase (par la synthèse du thromboxane A_2 avec augmentation de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaires);
- inhibition de la sécrétion gastrique;
- et régulation de la circulation sanguine, entre autres en contrôlant la filtration glomérulaire par synthèse de la PGI_2 (prostacycline) vasodilatatrice et de la prostaglandine PGE_2 .

Sur la base de ce point de vue, un rôle principalement protecteur a été attribué à la COX-1 et l'expression COX-2 était davantage liée aux effets indésirables classiques de l'inflammation, parmi lesquels la douleur.

Il importe toutefois de préciser, pour la compréhension de certains effets secondaires, que la synthèse de la PGI_2 (responsable de la vasodilatation et de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire) se fait par les médiateurs de la COX-1 comme de la COX-2.

Les AINS non sélectifs entraînent une inhibition compétitive réversible de l'activité des COX-1 et COX-2, leur durée d'action étant déterminée par l'excrétion pharmacocinétique.

L'ASA est lié de manière irréversible aux COX-1 et COX-2, la durée d'action étant déterminée par la vitesse de la synthèse de la COX.

7.2. Effets secondaires

Aucune étude spécifique n'a été mise au point en vue d'examiner les effets secondaires autres que gastro-intestinaux liés à la prise d'AINS COX-2 sélectifs. L'interprétation des effets secondaires cardiovasculaires reste par conséquent difficile.

Important facteur de risque pour les effets secondaires : le nombre de médicaments que prend une personne.

Tableau 1 : aperçu des effets secondaires

Type d'effets secondaires	Variations au sein des AINS	Profil de risque
Effets thrombogènes: effet sur l'agrégation plaquettaire	Principalement pour les inhibiteurs de la COX-2 : L'inhibition de la COX-2 inhibe la synthèse de la PGI ₂ , grâce à quoi la synthèse par les médiateurs de la COX-1 de prostanoïdes pro-agrégants et vasoconstricteurs peut se poursuivre de façon illimitée, augmentant ainsi le risque de formation d'un thrombus et d'occlusion vasculaire. Dans le cas du rofécoxib, le risque thrombogène était accru indépendamment de la durée du traitement. Le célécoxib n'avait pas cet effet dans les études (mais les patients à risque étaient exclus). SCHNITZER 2004, niveau II (pas de risque plus élevé de thrombose du lumiracoxib par rapport à d'autres AINS) WHITE 2002, niveau II (nouvelle analyse de VIGOR : aucune différence entre les inhibiteurs de la COX-2 et les AINS) LAYTON 2004, niveau II	Le rofécoxib en dose thérapeutique ne perturbe pas l'équilibre hémostatique des volontaires en bonne santé.
Complications thrombo-emboliques: Hausse significative de l'IAM	Principalement pour les inhibiteurs de la COX-2: SILVERSTEIN 2000 (moins d'effets secondaires dans le cas du célécoxib en comparaison de l'ibuprofène et du diclofénac) Bombardier 2000, WHITE 2002, FITZGERALD 2003 Niveau II	Antécédents d'infarctus du myocarde, d'angine de poitrine, d'AVC, de pontage coronarien ou d'ischémie artérielle périphérique.
Hypertension et insuffisance cardiaque	- la rétention de sel peut entraîner une augmentation de la pression sanguine (pas pour l'ASA et l'ibuprofène) - augmentation significative de la pression artérielle en plus de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive constatée après administration de rofécoxib plus qu'après administration de célécoxib (WHELTON 2001 et 2002, ADRAC 2004 (rofécoxib et célécoxib), SOLOMON 2004, WOLFE 2004, MANDAMI 2004) Niveau II	Utiliser les AINS avec prudence chez les patients souffrant d'hypertension, principalement les patients sous inhibiteurs de l'ECA, diurétiques d'épargne potassique ou bêtabloquants.
Complications rénovasculaires: Troubles de la fonction rénale: diminution du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire	Une insuffisance rénale cliniquement pertinente est reconnue après utilisation d'AINS non sélectifs, l'effet étant comparable entre les différents produits. De récentes études soulignent toutefois également cet effet chez les inhibiteurs sélectifs de la COX-2. (ADRAC 2004 (parécoxib)) (SILVERSTEIN 2000, DEMARIA 2003, DIEPPE 2004, AHMAD 2002 (analyse des données de la FDA et de la pharmacovigilance en GB, au Canada et en Australie)) Niveau II	Patients avec - insuffisance cardiaque congestive - cirrhose hépatique - ascites - insuffisance rénale chronique. Patients néphrotiques présentant une protéinurie importante, avec baisse du GFR liée à l'âge.
Complications rénovasculaires: Rétention d'eau entraînant un œdème et une insuffisance cardiaque (cf. également « Effets cardiovasculaires et thrombogènes »)	Il existe un risque plus élevé d'hospitalisation pour une insuffisance cardiaque après consommation de rofécoxib ou d'AINS non sélectifs, pas après utilisation de célécoxib. (MANDANI 2004) Le risque est présent dès la première dose. Le risque est plus élevé pour les AINS possédant une demi-vie plus longue car il n'y a pas, dans l'intervalle de doses successives, de temps pour la récupération du GFR (<i>glomerular filtration rate</i>).	Patient hypovolémique (le rein produit des prostaglandines vasodilatatrices visant à contrer les auto-coïdes vasoconstricteurs et à maintenir la perfusion rénale. Lorsque la production de PGI ₂ est gênée, une hyperkaliémie et une insuffisance rénale aiguë peuvent survenir). Patients avec insuffisance rénale liée à l'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA ou de sartans (aggravation de l'insuffisance rénale).

Type d'effets secondaires	Variations au sein des AINS	Profil de risque
Complications rénovasculaires: hyperkaliémie	Tous les AINS	Patients - avec diabète sucré - avec insuffisance rénale - sous traitements aux inhibiteurs de l'ECA.
Allergie et intolérance	Non sélectifs : rhinite vasomotrice, œdème angioneurotique, urticaire, asthme, flushing, jusqu'au choc. Existe probablement aussi dans le cas du célécoxib. (LAYTON 2004) (niveau III) Des réactions d'hypersensibilité (e.a. STEVENS-JOHNSON, ...) aux inhibiteurs de la COX-2 sont possibles, principalement chez les patients sous sulfonamides en raison d'une réaction croisée. (PRESCRIRE 2003)	Plus fréquent chez les patients asthmatiques. Patients présentant une intolérance à l'aspirine (presque sans exception, le patient présentant une intolérance à l'ASA présentera également une intolérance à un autre AINS non sélectif, quelle que soit la structure chimique ; ce ne serait pas le cas pour les inhibiteurs de la COX-2). (WARNER 2004) (niveau III)
Dermatologie	Plus pour le célécoxib que pour l'ibuprofène et le diclofénac. Autres COX-2 sélectifs, données insuffisantes sur une incidence plus élevée. Effets secondaires constatés. (SILVERSTEIN 2000) (niveau II)	
Prolongation de la parturition	Tous	
Stimulation de la respiration	Principalement en cas d'intoxication aux salicylates	
Hyperglycémie	Doses élevées de salicylates	
Migraine frontale, psychose et hallucinations	Indométhacine	
Troubles de la vue	Ibuprofène	
Hépatotoxicité	Lumiracoxib, ibuprofène, diclofénac, nimésulide (TOPOL 2004, SCHNITZER 2004) (niveau I b)	

7.3. Interactions médicamenteuses

- Utiliser les AINS avec prudence chez les patients souffrant d'hypertension, principalement les patients sous inhibiteurs de l'ECA, diurétiques d'épargne potassique ou bêtabloquants.
- L'insuffisance rénale liée à l'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA ou de sartans peut s'aggraver en cas d'utilisation d'AINS.
- Compétition au niveau des protéines plasmatiques avec la warfarine, les hypoglycémifiants de type sulfonylurée, méthotrexate.
- Risque accru d'hémorragies gastro-intestinales chez les patients prenant des anticoagulants oraux.
- L'indométhacine antagonise l'effet natriurétique et antihypertensif du furosémide, l'effet antihypertensif des diurétiques thiazidiques, des bêtabloquants ou des inhibiteurs de l'ECA.
- Le piroxicam réduit l'excrétion de lithium.
- Le risque d'hémorragie gastro-intestinale élevée consécutif à l'usage simultané de ISRS et d'AINS est supérieur à la somme des risques pris séparément.
- Inhibition de l'effet antithrombogène de l'ASA : démontré pour le célécoxib (CLARCK 2004) ; la même interaction a été mentionnée pour l'ibuprofène non sélectif.

7.4. Profil de risque (cf. également tableau des effets secondaires)

Enfants

Le choix d'un AINS est particulièrement limité vu le peu d'études connues.

Ce qui signifie au fond que seuls le naproxène et l'ibuprofène devraient être prescrits.

Le profil de risque est le même que chez les adultes : insuffisance rénale, insuffisance cardiaque congestive.

Femmes enceintes

L'usage d'AINS (non sélectifs et sélectifs de la COX-2) est déconseillé chez les femmes enceintes.

De faibles doses d'ASA ont bien été testées et administrées en toute sécurité pour la prévention de la pré-éclampsie.

Patients hypertensifs

Les AINS (non sélectifs et sélectifs de la COX-2) doivent être utilisés avec prudence chez les patients souffrant d'hypertension, principalement les patients sous inhibiteurs de l'ECA, diurétiques d'épargne potassique ou bêtabloquants.

Le risque d'insuffisance cardiaque augmente en outre également lorsque les AINS sont administrés à des patients sous traitement aux diurétiques avec facteurs de risque cardiovasculaire.

Patients avec insuffisance rénale préexistante

La réduction du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire peut entraîner une insuffisance rénale aiguë après traitement aux inhibiteurs non sélectifs et de la COX-2.

Un risque important existe pour les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive, de cirrhose hépatique avec ascites, d'insuffisance rénale chronique, du syndrome néphrotique avec protéinurie importante et d'hypovolémie.

En outre, ces effets secondaires sont liés à l'âge.

Patients présentant des troubles cardiovasculaires

Il semble donc recommandé à l'heure actuelle, dans l'attente de l'exécution des essais et de la rédaction des rapports ayant pour premier but final la morbidité et la mortalité cardiovasculaires, d'éviter tous les inhibiteurs de la COX-2 chez les patients présentant des affections ou des risques cardiovasculaires connus.

Patient présentant une intolérance à l'ASA

Toute administration d'un AINS non sélectif doit être évitée.

8. Généralités

Sur la base des réponses données à toutes les questions qui précèdent, le jury estime pouvoir formuler les conclusions suivantes:

Le rôle que peut jouer le paracétamol dans l'approche pharmacothérapeutique de l'arthrose en particulier doit davantage être mis en avant.

A l'heure actuelle, le médecin semble attacher trop peu d'importance à cette option.

L'effet insuffisant supposé est probablement lié en grande partie à un dosage insuffisant. Le fait que le paracétamol ne soit actuellement pas remboursable (en tant que spécialité) et que la dose journalière doit être divisée en trois à quatre prises par jour est moins favorable encore au bon positionnement du paracétamol.

Dans les indications pour lesquelles l'usage d'un AINS est justifié, les inhibiteurs de la COX-2 semblent avoir une même efficacité que les AINS classiques.

Toutefois, cette équivalence en efficacité n'a été démontrée que pour un certain nombre d'indications.

Le meilleur profil de risque concernant les effets secondaires gastro-intestinaux qui distingueraient les inhibiteurs de la COX-2 des AINS classiques doit être fortement nuancé.

L'effet bénéfique disparaît complètement si le patient utilise simultanément de l'ASA, même en faible dose. L'usage simultané d'AINS classiques, en parallèle ou par intermittence avec des inhibiteurs de la COX-2, fait probablement également disparaître l'effet bénéfique supposé.

A noter également l'importance de la découverte selon laquelle le bénéfice gastro-intestinal disparaît complètement en cas d'utilisation prolongée d'inhibiteurs de la COX-2.

L'hypothèse selon laquelle les inhibiteurs de la COX-2 seraient plus sûrs sur le plan gastro-intestinal a poussé les médecins à prescrire également ce médicament à des patients présentant un profil de risque élevé en la matière. Assez paradoxalement, ce comportement a conduit à une incidence plus élevée d'accidents gastro-intestinaux graves.

L'augmentation du risque sur le plan cardiovasculaire a été démontrée pour un inhibiteur de la COX-2. Les données disponibles sont insuffisantes pour exclure cet effet pour les autres inhibiteurs de la COX-2.

Le jury décide dès lors à l'unanimité que les inhibiteurs de la COX-2, par comparaison avec les AINS classiques, ont une efficacité inférieure (rapport efficacité / coût) en raison de leur coût élevé.

Le jury souhaite formuler certaines recommandations :

L'usage simultané d'AINS et d'ASA, ou de différents AINS ensemble, augmente le risque gastro-intestinal (GI) de ces patients.

Le fait que ce médicament peut également (et beaucoup) être acheté en vente libre par le patient et donc être utilisé diminue de manière importante la maîtrise du risque gastro-intestinal.

La thérapie combinée d'un AINS et d'un IPP semble une stratégie de protection efficace pour les patients présentant un profil de risque GI grave.

Le cumul des tickets modérateurs rend toutefois cette stratégie moins attrayante pour le patient.

Le jury souhaite une fois encore insister sur l'importance de l'application correcte des AINS : indication exacte, le plus brièvement possible à la dose la plus faible possible, compte tenu de la pharmacocinétique.

Vu l'importance du paracétamol comme traitement de première ligne dans un certain nombre d'indications, le jury demande d'envisager la mise au point d'une intervention de l'assurance pour cette molécule. L'industrie pharmaceutique est, elle aussi, invitée à développer des formes d'administration faciles d'usage pour les patients, principalement en ce qui concerne la fréquence d'administration.

Conclusion générale

1. La prescription de paracétamol en cas d'ostéoarthrose est le traitement de premier choix.
La dose adéquate est de 4 x 1 g par 24 heures.
Une prescription rapide doit être garantie par les autorités.
Il est souhaitable d'associer le paracétamol à une prescription, le cas échéant avec des exceptions.
Dans tous les cas, à un prix moins élevé qu'aujourd'hui.
2. Les molécules COX-2 sélectives et les effets secondaires gastro-intestinaux.
En cas d'utilisation prolongée, le maintien du bénéfice, avéré au niveau de la sécurité gastro-intestinale en cas d'usage de courte durée, fait toujours question.
Les études effectuées n'ont fourni aucune réponse adéquate à ce problème.
Des alternatives sont disponibles, comme l'utilisation de l'IPP en association avec un AINS classique.
(cf. point 6)
3. Cardiovasculaire.
Nous recommandons la plus grande prudence lors de l'utilisation d'inhibiteurs de la COX-2 en cas de cardiopathie ischémique ou d'AVC, de même qu'en cas d'hypertension, d'hyperlipidémie, de diabète et d'artériopathie périphérique, entre-temps confirmée par le point de vue de l'EMA.
À utiliser aux doses efficaces les plus basses possibles et le moins longtemps possible.
4. En cas d'utilisation simultanée avec l'ASA, les bénéfices démontrés des inhibiteurs de la COX-2 disparaissent.
5. Des autorités conséquentes doivent fermer la porte à la vente libre des AINS , sans quoi les mesures restantes ont peu de sens.
Les AINS doivent être prescrits par le médecin et surveillés par le pharmacien.
6. AINS + IPP.
Il est souhaitable d'autoriser le patient à risque (élevé) à utiliser un AINS classique avec un IPP en ne payant qu'un ticket modérateur.
7. Lors de la prescription d'AINS, quels qu'ils soient, il importe de toujours suivre le principe de l'utilisation du produit le moins toxique dans la dose efficace la plus basse possible pour une période la plus courte possible.

Bibliographie

Acevedo E, Castaneda O, Ugaz M, Beaulieu AD, Pons-Estel B, Caeiro F, Casas N, Garza, Elizondo M, Irazoque F, Hinosja W, Gutierrez-Urena S, Vandormael K, Rodgers DB, Laurenzi M. Tolerability profiles of rofecoxib (Vioxx) and Arthrotec. A comparison of six weeks treatment in patients with osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 2001; 30: 19 – 24.

Ahmad S.R., Kortepeter C, Brinker A, Chen M, Beitz J. Celecoxib and rofecoxib are two relatively new nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) that selectively inhibit the cyclo-oxygenase-2 (COX-2) isoenzyme at therapeutic concentrations. The nephrotoxic potential of selective COX-2 inhibitors has not been clearly established. This study was conducted in order to understand the association between acute renal failure and the COX-2 inhibitors celecoxib and rofecoxib. *Drug Safety* 2002; 25: 537 – 44.

Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JI, Zhao WW, Yu SS, Woods EM, Hubbard RC, Isakson PC, Verbrug KM, Geis SG. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomised controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 1095 – 1105.

Bensen W, Weaver A, Espinoza L, Zhao WW, Riley W, Paperiello B, Recker DP. Efficacy and safety of valdecoxib in treating the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: a randomised controlled comparison with placebo and naproxen. *Rheumatology* 2002; 41: 1008 – 16.

Bertin P, Behier JM, Noel E, Leroux JL., Celecoxib is as efficacious as naproxen in the management of acute shoulder pain, *J Int Med Res*, 2003; 31: 102-12

Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520 – 8.

Birbara CA, Puopolo AD, Munoz DR, Sheldon EA, Mangione A, Bohidar NR, Geba GP. Treatment of chronic low back pain with etorocoxib, a new cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor: improvement in pain and disability – a randomised, placebo-controlled, 3-month trial. *J Pain* 2003; 4: 307-15.

Braun J, Pham T, Sieper J, David J, Van der Linden S, Dougados M et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 817 – 24.

Chan FK, Hung LCT, Suen BY, Wu JCY, Lee KC, Leung VKS, Hui AJ, To KF, Leung WK, Wong VWS, Chung SCS, Sung JJ. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2104 – 10.

Chevalier P. Résumé de la recherche dans la littérature concernant les études sur la sécurité des AINS, Réunion de consensus: L'usage adéquat des anti-inflammatoires non stéroïdiens, Bruxelles, 25 novembre 2004.

Clarck DWJ, Layton D, Shakir SAW. Do some inhibitors of COX-2 increase the risk of thromboembolic events? *Drug safety* 2004; 27: 427-56.

Collantes E, Curtis SP, Lee KW, Casas N, McCarty T, Melian A, Zhao PL, Rodgers DB, McCormick CL, Lee M, Lines CR, Gertz B. A multinational randomised, controlled, clinical trial of etorocoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *Fam Pract*, 2002; 347: 1-10.

Daniels SE, Talwalker S, Torri S, Snabes MC, Recker DP, Verburg KM. Valdecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, is effective in treating primary dysmenorrhea. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 350-8.

Day R, Morrison B, Luza A et al. A randomised trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib versus ibuprofen in patients with osteoarthritis. *Arch Int Med* 2000; 160: 1781 – 87.

De Keyser F. De plaats van NSAï in de huidige behandelingsstrategie van reumatoïde arthritis en ankyloserende spondylitis. Réunion de consensus: L'usage adéquat des anti-inflammatoires non stéroïdiens, Bruxelles, 25 novembre 2004.

DeMaria AN, Weir MR. Coxibs – Beyond the GI tract: renal cardiovascular issues. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25S, S41 – S49.

De Swaef A. Verbruikscijfers van NSAï in België. Réunion de consensus: L'usage adéquat des anti-inflammatoires non stéroïdiens, Bruxelles, 25 novembre 2004.

Dieppe P, Bartlett C, Davey P, Doyal L, Ebrahim S. Balancing benefits harms: the example of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2004; 329: 31 – 4.

Dougados M, Behier JM, Jolchine I, Calin A, van der Heijde D, Olivieri I, Zeidler H, Herman H. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 180–5.

Dougados M, Dijkmans B, Khan M, Maksymowych W, Van der Linden S, Brandt J. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (suppl III): iii40 – 50.

Emery P, Zeidler H, Kvien TK et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999; 354: 2106 – 11.

FitzGerald G. Cox-2 and beyond: approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Nat Rev Drug Discovery* 2003; 2: 879 – 90.

Geusens PP, Truit K, Sfrikakis P, Zhao PL, DeTora L, Shingo S, Lau CS, Kalla A, Tate G. A placebo and active comparator-controlled trial of rofecoxib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 230 – 8.

Gottesdiener K, Schnitzer T, Fisher C, Bockow B, Markenson J, Ko A, DeTora L et al for the Protocol 007 Study Group. Results of a randomised dose ranging trial of etorocoxib in patients with osteoarthritis. *Rheumatology* 2002; 41: 1052 – 61.

Gotzsche P, Extracts from "Clinical Evidence": Non-steroidal anti-inflammatory drugs, *BMJ*, Apr 2000; 320: 1058–1061

Hiele M. Nevenwerkingen van NSAï met een focus op de maag-darmtractus, Réunion de consensus: L'usage adéquat des anti-inflammatoires non stéroïdiens, Bruxelles, 25 novembre 2004.

Holdgate A, Pollock T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) versus opioids for acute renal colic (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002 Jan;30(1):119-41.

Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, Gunther K, Hauselmann H, Herrero-Beaumont G, Kaklamanis P, Lohmander S, Leeb B, Lequesne M, Mazieres B, Martin-Mola E, Pavelka K, Pendleton A, Punzi L, Serni U, Swoboda B, Verbruggen G, Zimmerman-Gorska I, Dougados M. Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145 – 55.

Katz N, Ju WD, Krupa DA, Sperling RS, Bozalis Rodgers D, Gertz BJ, Gimbel J, Coleman S, Fisher C, Nabizadeh S, Borenstein D. Efficacy and safety of rofecoxib in patients with chronic low back pain: results from two 4-week, randomised, placebo-controlled, parallel-group, double-blind trials. *Spine* 2003; 28: 851-8.

Khan MA. Update in Sponyloarthropathies. *Ann Int Med* 2002; 136: 896 – 907.

Kissin I. Pre-emptive analgesia. *Anesthesiology* 2000; 93: 1138-43.

Kivitz A, Eisen G, Zhao WW, Bevirt T, Recker DP. Randomised placebo controlled trial comparing efficacy and safety of valdecoxib with naproxen in patients with osteoarthritis. *J Fam Pract* 2002; 51: 530 – 537.

Landewe RB, BOERS M, Verhoeven AC, Westhovens R, Van de Laar MA, Markusse HM, Van Denderen JC, Westeld ML, Peeters AJ, Dijkmans BA, Jacobs P, Boonen A, Van der Heijde DM, Van der Linden S. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 347 – 56.

La Revue Prescrire. Coxibs et chocs anaphylactiques. *La Revue Prescrire* 2003; 23: 11.

Layton D, Riley J, Wilton LV, Shakir SA. Safety profile of rofecoxib as used in general practice in England: results of a prescription-event monitoring study. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 166 – 74.

Lisse JR, Perlman M, Johansson G, Shoemaker JR, Schechtman J, Skalky CS, Dixon ME, Polis AB, Mollen AJ, Geba GP. Gastrointestinal tolerability and effectiveness of rofecoxib versus naproxen in the treatment of osteoarthritis: a randomised, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 139: 593–46.

Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH, St Clair EW, Keenan GF, Van der Heijde D, Masters PA, Lipsky PE. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1051 – 65.

Malmstrom K, Kotey P, Chicanowitz N, Daniels S, Desjardins PJ. Analgesic efficacy of etorocoxib in primary dysmenorrhea: results of a randomised, controlled trial. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 56: 65-9.

Mamdani M, Rochon P, Juurlink ND, Anderson GM, Kopp A, Naglie G, Austin PC, Laupacis A. Effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly. *Arch Intern Med* 2003; 163: 481 – 6.

Mamdani M, Juurlink ND, Rochon PA, Kopp A, Naglie G, Austin PC, Laupacis A. Effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs on congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet* 2004; 363: 1751 – 6.

Marjoribanks J, Proctor ML, Farguhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea, *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd

Masquelier E. La Place des AINS dans la stratégie actuelle du traitement du syndrome fibromyalgique, Réunion de consensus: L'usage adéquat des anti-inflammatoires non stéroïdiens, Bruxelles, 25 novembre 2004.

Matsumoto AK, Melian A, Mandel DR, McIlwain HH, Borrenstein D, Zhao PL, Lines CR, Gertz BJ, Curtis S. A randomised, controlled, clinical trial of etorocoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 1623–1630.

Matsumoto KM, Melian A, Mandel DR, McIlwain HH, Borenstein D et al. Randomised, Controlled Trial of Etorocoxib in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 1623 – 30.

Morrison BW, Daniels SE, Kotey P, Cantu N, Seidenberg B. Rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in primary dysmenorrhea: a randomised controlled trial. *Obstet Gynecol* 199; 94: 504-8.

Nelemans PJ, De Bie RA, De Vet HCW, Sturmans F. Injection therapy for subacute and chronic benign low-back pain (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

Nickel JC, Pontari M, Moon T, Gittelman M, Malek G, Farrington J, Pearson J, Krupa D, Bach M, Drisko J. Rofecoxib Prostatitis Investigator Team. A randomised, placebo controlled, multicenter study

to evaluate the safety and the efficacy of rofecoxib in the treatment of chronic nonbacterial prostatitis. *J Urol* 2003; 169: 1401–5.

Ogilvie-Harris 1995. Ogilvie-Harris DJ, Gilbert M., Treatment modalities for soft tissue injuries of the ankle: a critical review, *Clin J Sport Med.* 1995 Jul;5(3):175-86.

Ott E, Nussmeier MA, Duke PC, Feneck RO, Alston RP, Snabes MC, Hubbard RC, Hsu PH, Saidman LJ, Mangano DT. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1481-92.

Pendleton A, Arden N, Dougados M, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Cluzeau F, Cooper C, Dieppe PA, Gunther KP, Hauselmann HJ, Herrero-Beaumont G, Kaklamanis PM, Leeb B, Lequesne M, Lohmander S, Mazieres B, Bola EM, Pavelka K, Serni U, Swoboda B, Verbruggen AA, Weseloh G. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2002; 59: 936 – 44.

Petrella R, Ekman EF, Schuller R, Fort JG, Efficacy of celecoxib, a COX-2-specific inhibitor, and naproxen in the management of acute ankle sprain: results of a double-blind, randomised controlled trial, *Clin J Sport Med.* 2004 Jul;14(4):225-31

Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI). L'usage adéquat des anti-inflammatoires non stéroïdiens : Synthèse de la littérature scientifique sur les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens sélectifs de la cyclooxygénase-2. Bruxelles 2004.

Rubin BR, Burton R, Navarra S, Antigua J, Londono J, Pryhuber KG, Lund M, Chen E, Najarian DK, Petruscke RA, Ozturk ZE, Geba GP. Efficacy and safety profile of treatment with etorocoxib 120 mg once daily compared with indometacin 50 mg three times daily in acute gout: a randomised controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 598-606.

Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ersham E, Gitton X, Krammer G, Mellein B, Gimona A, Hawkey CJ, Matchaba P. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications. *Lancet* 2004; 364: 665 – 74.

Schumacher HR Jr, Boice JA, Daikh DI, Mukhopadhyay S, Malmstrom K, Ng J, Tate Ga, Molina J. Randomized double blind trial of etorocoxib and indometacin in treatment of acute gout arthritis. *BMJ* 2002; 324: 1488-92.

Scott NB, Kehlet H. Regional anaesthesia and surgical morbidity. *Br J Surg* 1988; 75: 299 – 304.

Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000 Sep 26;55(6):754-62.

Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, Makuch R, Eisen G, Agrawal NM, Stenson WF, Burr AM, Zhao WW, Kent JD, Lefkowitz JB, Verburg KM, Geis GS. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomised controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000; 284: 1247 – 55.

Simon LS, Lanza FL, Lipsky PE, Hubbard RC et al. Preliminary study of the safety and efficacy of SC-588635, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor. Efficacy and safety in two placebo-controlled trial in osteoarthritis and rheumatoid arthritis and studies if gastrointestinal and platelet effects. *Arthritis Rheum* 1998; 41 (9): 1591 – 1602.

Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, Lipsky PE, Hubbard RC, Isakson PC, Verburgh KM, Yu SS, Zhao WW, Geis GS. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1999; 282: 1921 – 28.

Solomon D, Schneeweiss S, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. Determinants of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004; 109: 2068 – 73.

Supervia A, Pedro-Botet J, Nogues X et al. Piroxicam fast-dissolving dosage form vs. diclofenac sodium in the treatment of acute renal colic: a double-blind controlled trial. *British Journal of Urology* 1998;81(1):27-30.

Topol EJ, Falk GW. A coxib a day won't keep the doctor away. *Lancet* 2004; 364: 639 – 40.

Van Driel M. Schriftelijk antwoord van de bibliografiegroep op vragen gesteld door Dr. Lambert. Niet gepubliceerd; 2004.

Van Tulder MW, Scholten RJPM, Koes BW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low-back pain (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

Verbruggen G. De plaats van NSAï in de huidige behandelingsstrategie van osteoarthrose en kristalartthritis (inclusief jicht), Réunion de consensus: L'usage adéquat des anti-inflammatoires non stéroïdiens, Bruxelles, 25 novembre 2004.

Weckx LLM, Ruiz Je, Duperty J, et al. Efficacy of celecoxib in treating symptoms of viral pharyngitis, *J Int Med Res* 2002;30:185-94

Whelton A, Fort JG, Puma JA, Normandin D, Bello AE, Verburg KM. Cyclooxygenase-2 specific inhibitors and cardiorenal function: a randomised, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Ther* 2001; 8: 85 – 95.

Whelton A, White WB, Bello AE, Puma JA, Fort GF. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients > or = 65 years with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol* 2002; 90: 959 – 63.

White WB, Faich G, Whelton A, Maurath C, Ridge NJ, Verburg KM, Geis GS, Lefkowitz B. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. *Am J Cardiol* 2002; 89: 425 – 30.

Wolfe F, Zhao S, Reynolds M, Pettitt D. Blood pressure destabilisation oedema among 8538 users of celecoxib, rofecoxib, nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID) nonusers of NSAID receiving ordinary clinical care. *J Rheumatol* 2004; 31: 1143 – 51.

Wright JM. The double-edged sword of Cox-2 selective NSAIDs. *CMAJ* 2002; 167: 1131 – 7.

Yeager MP, Glass DD, Neff RK, Brinck-Johnsen T. Epidural anaesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. *Anesthesiology* 1987; 66: 729 – 36.

Zacher J, Feldman D, Gerli R, Scott D, Hou S-M, Uebelhart D, Rodger IW, Ozturk ZE for the etoricoxib OA study group. A comparison of the therapeutic efficacy and tolerability of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 725 – 36.

Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63: 901 – 7.